

Pharmaceutical preparations

Publication number: DE3726099

Publication date: 1988-07-14

Inventor: PARADIES HENRICH HASKO PROF DR (DE)

Applicant: PUETTER MEDICE CHEM PHARM (DE)

Classification:

- International: A61K9/107; A61K9/127; A61K47/18; B01F17/18;
B01F17/32; C07D213/20; C07D213/30; C07D213/63;
C07D213/65; C07D213/68; C07D213/69; C07D213/73;
C07D213/80; C07D213/81; C07D213/82; C07D235/06;
C07D239/26; C07D239/30; C07D239/46; C07D239/47;
C07D239/54; C07D239/553; C07D241/24; C07D277/22;
C07D277/62; C07D473/04; C07D473/16; C07D487/04;
C07D521/00; A61K9/107; A61K9/127; A61K47/16;
B01F17/00; B01F17/18; C07D213/00; C07D235/00;
C07D239/00; C07D241/00; C07D277/00; C07D473/00;
C07D487/00; C07D521/00; (IPC1-7): A61K9/10;
A61K31/13; A61K31/305; A61K31/395; A61K31/44;
A61K31/46; A61K31/535; A61K31/60; A61K31/66;
A61K31/70; A61K31/71; A61K33/24; A61K45/02;
A61K31/742; C07D231/10; C07D233/58; C07D235/06;
C07D239/28; C07D241/14; C07D521/00; A61K9/00;
A61K31/00; A61K31/44; A61K45/05; B01F17/18;
B01F17/32; C07D213/20; C07D247/00; C07D277/62;
C07D473/00

- European:

A61K9/107; A61K9/127; A61K47/18D; C07D213/20B1;
C07D213/20B2B; C07D213/20B2D; C07D213/30B;
C07D213/30D2; C07D213/63; C07D213/65;
C07D213/68; C07D213/69B; C07D213/73F6;
C07D213/80C3; C07D213/80C9; C07D213/81E;
C07D213/82D; C07D235/06B; C07D239/26B;
C07D239/30; C07D239/46C; C07D239/46C3;
C07D239/54B1; C07D239/54C2; C07D241/24;
C07D241/24B; C07D277/22C; C07D277/62B;
C07D473/04; C07D473/16; C07D487/04;
C07D521/00B1C3

Application number: DE19873726099 19870806

Priority number(s): DE19873726099 19870806; DE19863626700 19860807

[Report a data error here](#)

Abstract of DE3726099

The preparation of 4-, 4-(1,1)- and 3,5-substituted N-alkylpyridinium salts and of 2'-carboxamide-substituted N-(1,4)-diazinium compounds is described. These N<=> surfactants have a low critical micelle concentration (CMC) of 10<->10<-> mol/litre. Depending on the type and nature of the N-anions, they can form micelles of various size and shape. 4-(1,1)-substituted and 3,5-substituted N-alkylpyridinium compounds can form vesicles of specific shape and size. These N-alkylated 1,4-diazinium compounds can be employed as pharmaceutical active ingredients.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑰ Offenlegungsschrift
⑯ DE 3726099 A1

⑮ Int. Cl. 4:
C07D 521/00

C 07 D 213/20
C 07 D 247/00
C 07 D 473/00
C 07 D 277/62
A 61 K 31/00
A 61 K 45/05
A 61 K 9/00
B 01 F 17/18
B 01 F 17/32
A 61 K 31/44

⑯ // C07D 239/28,241/14,235/06,231/10,233/58,B01F 17/42,A61K 9/10,31/70,31/71,33/24,31/66,31/60,31/395,31/44,
31/46,31/305,45/02,31/13,31/535,31/505

⑯ Innere Priorität: ⑯ ⑯ ⑯

07.08.86 DE 36 26 700.7

⑯ Anmelder:

Medice Chem.-pharm. Fabrik Pütter GmbH & Co KG,
5860 Iserlohn, DE

⑯ Vertreter:

Reinhard, H., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Skuhra, U.,
Dipl.-Ing.; Weise, R., Dipl.-Ing., Pat.-Anwälte, 8000
München

⑯ Erfinder:

Paradies, Henrich Hasko, Prof. Dr.med. Dr.rer.nat.,
5860 Iserlohn, DE

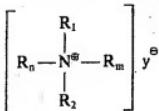
⑯ Pharmazeutische Zubereitungen

Es wird die Herstellung von 4-, 4-(1,1)- und 3,5-substituierten M-alkyl-Pyridiniumsalzen sowie von 2'-Karboxamid substituierten N(1,4)Diazinium-Verbindungen beschrieben. Diese N⁺-Tenside haben eine niedrige kritische Micellbildungskonzentration (KMK) von 10⁵-10⁷ Mol/Liter. Sie können je nach Art und Natur der Anionen Micellen verschiedener Größe und Form bilden. 4-(1,1)-substituierte und 3,5-substituierte N-alkyl-Pyridinium-Verbindungen können Vesikel bestimmter Form und Größe ausbilden. Diese n-alkylierten 1,4-Diazinium- und Pyridinium-Verbindungen können als pharmazeutische Wirkstoffe eingesetzt werden.

DE 3726099 A1

DE 3726099 A1

1. Pharmazeutische Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß sie aufgebaut ist aus einer Micelle, bestehend aus einem kationischen Tensid mit einem einwertigen Anion und einem hydrophoben pharmazeutischen Wirkstoff, dispergiert in einem Lösungsmittel, dessen pH-Wert kleiner ≤ 7 ist, wobei die kritische Micellbildungskonzentration (KMK) im Bereich von $1,0 \cdot 10^{-7}$ bis $1,5 \cdot 10^{-4}$ Mol/Liter liegt.
- 5 2. Pharmazeutische Zubereitung, nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß sie aufgebaut ist aus einer Micelle, bestehend aus einem kationischen Tensid mit einem einwertigen Anion in einer Menge von 0,01 bis 0,1 Gewichts-% bezogen auf die gesamte pharmazeutische Zubereitung, und einem hydrophoben pharmazeutischen Wirkstoff in einer Menge von 0,001 bis 0,5 Gew.% bezogen auf die gesamte pharmazeutische Zubereitung, dispergiert in einem Lösungsmittel, dessen pH-Wert $\leq 7,0$ ist, in einer Menge von 99,40 bis 99,989 Gew.% bezogen auf die gesamte pharmazeutische Zubereitung, wobei die kritische Micellbildungskonzentration (KMK) im Bereich von $1,0 \cdot 10^{-7}$ Mol/l bis $1,5 \cdot 10^{-4}$ Mol/l liegt.
- 10 3. Pharmazeutische Zubereitung, nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das kationische Tensid eine Verbindung der allgemeinen Formel



ist, wobei

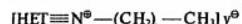
- 25 R_1 ein Alkylrest mit 1–12 C-Atomen oder ein Aralkylrest,
 R_2 ein Alkylrest mit 1–12 C-Atomen oder ein Aralkylrest,
 R_n ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, substituiert oder nicht substituiert, mit 1–22 C-Atomen, vorzugsweise 10–20 C-Atomen oder ein Alkenylrest mit 8–20 C-Atomen, vorzugsweise 8–10 C-Atomen oder ein 5- oder 6gliedriger aromatischer Heterozyklus mit einem oder 2 Stickstoffatomen, und wahlweise einem Schwefelatom oder einem Sauerstoffatom und
- 30 R_m ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, substituiert oder nicht substituiert, mit 1–22 C-Atomen, vorzugsweise 10–20 C-Atomen oder ein Alkenylrest mit 8–20 C-Atomen, vorzugsweise 8–10 C-Atomen oder ein 5- oder 6gliedriger aromatischer Heterozyklus mit einem oder 2 Stickstoffatomen, und wahlweise einem Schwefelatom oder einem Sauerstoffatom oder ein Chinoliniumrest und
- 35 y^{\ominus} ein einwertiges Anion ist.

4. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R_1 ein Alkylrest mit 6 C-Atomen ist.
 40 5. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R_2 ein Alkylrest mit 6 C-Atomen ist.
 6. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R_n ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 12 bis 16 C-Atomen ist.
 7. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R_n ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 12 bis 16 C-Atomen ist.
 8. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R_n ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 10 C-Atomen ist.
 9. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R_m ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 10 C-Atomen ist.
 10. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R_m ein geradkettiger Alkenylrest mit 10 C-Atomen ist.
 11. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhandenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß $R_n = R_1 = R_2$ ein Methylrest ist.
 12. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R_n der n-Hexadecyl(Cetyl)-Rest ist.
 13. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R_n ein n-Hexadecyl(Cetyl)-Rest ist.
 14. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R_n 2- oder 4-Methyl oder 2- oder 4-Ethylpyridinium ist.
 15. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R_n 2-Methyl- oder 2-Ethylimidazolinium ist.
 16. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R_n 2-Methyl-8-chlorchinolinium ist.
 17. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R_n 2- oder 4-Methyl oder 2- oder 4-Ethylpyridinium ist.
 18. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß R_m 2-Methyl- oder 2-Ethylimidazolinium ist.
 19. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch

gekennzeichnet, daß R_m 2-Methyl-8-chlorchinolinium ist.

20. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das einwertige Anion Chlorid, Bromid, Jodid, Formiat, Acetat, Propionat, Hydrogensulfat, Malat, Fumarat, Salizylat, Alginat, Glukonat oder Ethylsulfat ist.

21. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das kationische Tensid die Formel



besitzt, wobei

10

HET $^{\oplus}$ — ein substituierter oder nicht-substituierter Pyridiniumrest oder ein substituierter oder nicht substituierter Pyrimidiniumrest oder
ein substituierter Pyrazin-(1,4-Diazinum)rest oder
ein Imidazoliumrest (4,5-d)pyrimidin Rest substituiert oder nicht substituiert, oder
ein substituierter oder nicht substituierter Imidazolium-Rest oder
ein substituierter oder nicht substituierter Pyrazoliumrest, oder
ein substituierter oder nicht substituierter Thiazoliumrest, oder
ein substituierter oder nicht substituierter Benz-thiazoliumrest, oder
ein substituierter oder nicht substituierter Benz-imidazoliumrest,

15

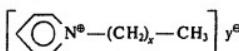
x 8 bis 20 und

20

y $^{\ominus}$ die Anionen gemäß dem Patentanspruch 20

bedeuten.

22. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das kationische Tensid ein N-Alkyl-pyridinium der Formel

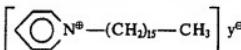


30

ist, wobei y $^{\ominus}$ die Anionen gemäß dem Patentanspruch 20 bedeuten.

23. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das kationische Tensid ein Hexadecylpyridinium der Formel

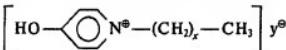
35



ist, wobei y $^{\ominus}$ die Anionen gemäß dem Patentanspruch 20 bedeuten.

24. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das kationische Tensid ein N-Alkyl-4-hydroxypyridinium der Formel

40

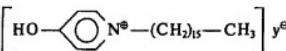


45

ist, wobei y $^{\ominus}$ die Anionen gemäß dem Patentanspruch 20 bedeuten.

25. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das kationische Tensid ein Hexadecyl-4-hydroxypyridinium der Formel

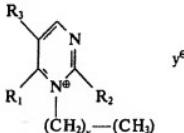
50



55

ist, wobei y $^{\ominus}$ die Anionen gemäß dem Patentanspruch 20 bedeuten.

26. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die kationischen Tenside 2,5,6 substituierte N₁-Alkyl-pyrimidinium-Verbindungen der Formel



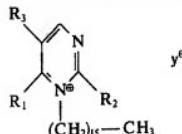
60

65

- R₁ = R₂ = R₃ = H
 R₁ = NH₂; R₂ = OH; R₃ = H
 R₁ = NH₂; R₂ = OH; R₃ =
 R₁ = OH; R₂ = OH; R₃ = CH₃
 R₁ = OH; R₂ = OH; R₃ = H
 R₁ = F; R₂ = OH; R₃ = H
 R₁ = OH; R₂ = OH; R₃ = F

sind, wobei y[⊖] die Anionen gemäß dem Patentanspruch 20 bedeuten.

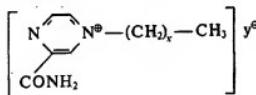
27. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das kationische Tensid ein 2,5,6 substituiertes N₁-Hexadecylpyrimidinium der Formel



- R₁ = R₂ = R₃ = H
 R₁ = NH₂; R₂ = OH; R₃ = H
 R₁ = NH₂; R₂ = OH; R₃ =
 R₁ = OH; R₂ = OH; R₃ = CH₃
 R₁ = OH; R₂ = OH; R₃ = H
 R₁ = F; R₂ = OH; R₃ = H
 R₁ = OH; R₂ = OH; R₃ = F

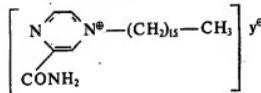
ist, wobei y[⊖] die Anionen gemäß dem Patentanspruch 20 bedeuten.

28. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das kationische Tensid ein 4-n-Alkyl-pyrazinium-2-carboxamid der Formel



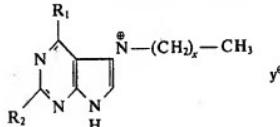
ist, wobei y[⊖] die Anionen gemäß dem Patentanspruch 20 bedeuten.

29. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das kationische Tensid ein 4-Hexadecylpyrazinium-2-carboxamid der Formel



ist, wobei y[⊖] die Anionen gemäß dem Patentanspruch 20 bedeuten.

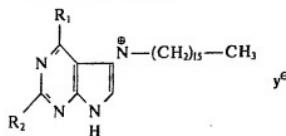
30. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das kationische Tensid ein 7-n-Alkyl-imidazolium [4,5-d]-pyrimidin der Formel



- R₁ = OH; R₂ = OH
 R₁ = H; R₂ = H
 R₁ = F; R₂ = NH₂
 R₁ = F; R₂ = OH
 R₁ = NH₂; R₂ = H
 R₁ = NH₂; R₂ = NH₂

ist, wobei y[⊖] die Anionen gemäß dem Patentanspruch 20 bedeuten.

31. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das kationische Tensid ein 7-Hexadecylimidazolium [4,5-d]pyrimidin der Formel



R₁ = OH; R₂ = OH

R₁ = H; R₂ = H

R₁ = F; R₂ = NH₂

R₁ = F; R₂ = OH

R₁ = NH₂; R₂ = H

R₁ = NH₂; R₂ = NH₂

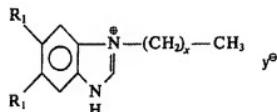
10

15

ist, wobei y⊖ die Anionen gemäß dem Patentanspruch 20 bedeuten.

32. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die kationischen Tenside 3-n-Alkyl-5,6-substituierte Benzimidazolium-Verbindungen der Formel

20



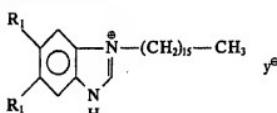
R₁ = OH

30

sind, wobei y⊖ die Anionen gemäß dem Patentanspruch 20 bedeuten.

33. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die kationischen Tenside 3-Hexadecyl-5,6-substituierte Benzimidazolium-Verbindungen der Formel

35



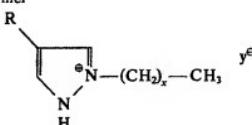
R₁ = OH

45

besitzt, wobei y⊖ die Anionen gemäß dem Patentanspruch 20 bedeuten.

34. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die kationischen Tenside 4-substituierte n-Alkyl-2-pyrazolium-Verbindungen der Formel

50



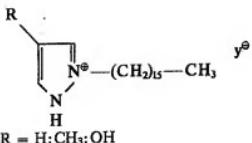
R = H; CH₃; OH

60

sind, wobei y⊖ die Anionen gemäß dem Patentanspruch 20 bedeuten.

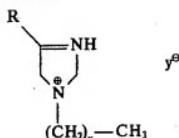
35. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die kationischen Tenside 4-substituierte 2-Hexadecyl-pyrazolium-Verbindungen der Formel

65



besitzt, wobei y^0 die Anionen gemäß dem Patentanspruch 20 bedeuten.

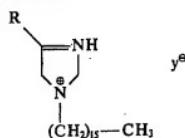
36. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die kationischen Tenside 1-n-Alkyl-4-substituierte Imidazolium-Verbindungen der Formel



$R = H; CH_3;$

besitzt, wobei y^0 die Anionen gemäß dem Patentanspruch 20 bedeuten.

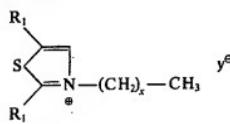
37. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die kationischen Tenside 1-Hexadecyl-4-substituierte Imidazolium-Verbindungen der Formel



$R = H; CH_3;$

besitzt, wobei y^0 die Anionen gemäß dem Patentanspruch 20 bedeuten.

38. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die kationischen Tenside 3-n-Alkyl-5,6-substituierte Thiazolium-Verbindungen der Formel

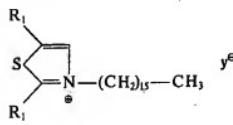


$R_1 = H;$

$R_1 = CH_3;$

besitzt, wobei y^0 die Anionen gemäß dem Patentanspruch 20 bedeuten.

39. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die kationischen Tenside 3-Hexadecyl-5,6-substituierte Thiazolium-Verbindungen der Formel

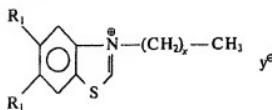


$R_1 = H;$

$R_1 = CH_3;$

besitzt, wobei y^\ominus die Anionen gemäß dem Patentanspruch 20 bedeuten.

40. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die kationischen Tenside 3-n-Alkyl-5,6-substituierte-Benzthiazolium-Verbindungen der Formel



$R_1 = R_2 = H$

$R_1 = CH_3$

$R_1 = R_2 = OH$

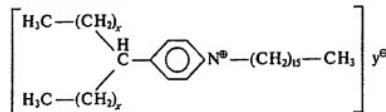
$R_1 = R_2 = CH_3$

10

sind, wobei y^\ominus die Anionen gemäß dem Patentanspruch 20 bedeuten.

41. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die kationischen Tenside 4-[1,1-bis n-Alkyl (Niederalkyl)] N-Hexadecylpyridinium-Verbindungen der Formel

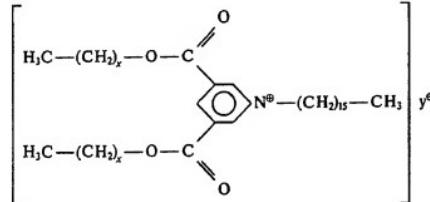
15



sind, wobei y^\ominus die Anionen gemäß dem Patentanspruch 20 bedeuten.

42. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die kationischen Tenside 3,5-bis [(n-Alkoxy)carbonyl] N-Hexadecylpyridinium-Verbindungen der Formel

30

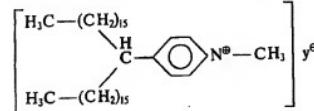


40

sind, wobei die y^\ominus die Anionen gemäß dem Anspruch 20 bedeuten.

43. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das kationische Tensid ein 4-(17-tritriacontyl)-N-methyl-pyridiniumchlorid der Formel

50

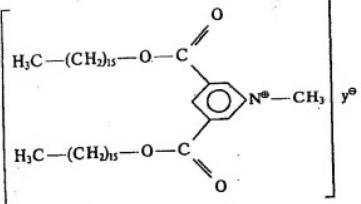


ist.

44. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das kationische Tensid ein 3,5-bis[(n-hexadecyoxy)carbonyl]-N-methyl-pyridiniumchlorid der Formel

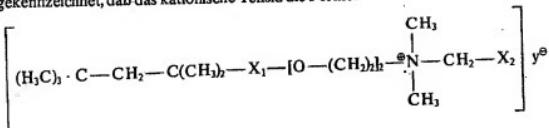
60

65



ist.

45. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das kationische Tensid die Formel



25. besitzt, wobei

- X₁ ein nichtsubstituierter oder in der 4-Stellung oder in der 3,5-Stellung oder in der 1,2,4,5-Stellung substituierter Phenylrest,
- X₂ ein nichtsubstituierter oder in der 4-Stellung oder in der 3,5-Stellung oder in der 1,2,4,5-Stellung substituierter Phenylrest und
- y[⊖] die Anionen gemäß dem Patentanspruch 20 bedeuten.

46. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die kritische Micellbildungskonzentration (KMK) im Bereich von 1,0 bis 8,5 · 10⁻⁷ Mol/l liegt.

47. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das kationische Tensid mit einem einwertigen Anion in einer Menge von 0,05 bis 0,1 Gew.% bezogen auf die gesamte pharmazeutische Zubereitung enthalten ist.

48. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das kationische Tensid mit einem einwertigen Anion in einer Menge von 0,08 bis 0,1 Gew.% bezogen auf die gesamte pharmazeutische Zubereitung enthalten ist.

49. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der hydrophobe pharmazeutische Wirkstoff in einer Menge von 0,06 bis 0,5 Gew.% bezogen auf die gesamte pharmazeutische Zubereitung enthalten ist.

50. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der hydrophobe pharmazeutische Wirkstoff in einer Menge von 0,001 bis 0,005 Gew.% bezogen auf die gesamte pharmazeutische Zubereitung enthalten ist.

51. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel Wasser ist.

52. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel Wasser + Glycerin ist.

53. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel Wasser + Glycerin + Ethanol ist.

54. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das einwertige Anion ein monobasischer oder dibasischer Fettsäurerest ist.

55. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das einwertige Anion Acetat, Propionat, Fumarat, Maleat, Succinat, Aspartat oder Glutamat ist.

56. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das einwertige Anion ein Zuckerrest ist.

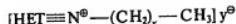
57. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das einwertige Anion Glukonat, Galacturonat oder Alginat ist.

58. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das einwertige Anion Chlorid, Bromid, Jodid, oder Hydrogengsulfat ist.

59. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der hydrophobe pharmazeutische Wirkstoff ein antimikrobieller Wirkstoff ist.

60. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der hydrophobe pharmazeutische Wirkstoff ein antifungaler Wirkstoff ist.

61. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der hydrophobe pharmazeutische Wirkstoff ein antiproliferativer Wirkstoff ist. 5
62. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der hydrophobe pharmazeutische Wirkstoff ein antiviraler Wirkstoff ist.
63. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der hydrophobe pharmazeutische Wirkstoff eine anorganische Verbindung der Elemente Zink oder Quecksilber oder Wolfram und/oder Antimon ist.
64. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die anorganische Verbindung $ZnSO_4$ ist.
65. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die anorganische Verbindung ZnO ist. 10
66. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die anorganische Verbindung $Hg(CN)_2$ ist.
67. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die anorganische Verbindung $(NH_4)_8(NaW_2Sb_9O_{86})_7$ ist. 15
68. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die anorganische Verbindung ein Alkali- oder Erdalkalisalz der Phosphorsäure $ROP(O)Me_2$ ist.
69. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die anorganische Verbindung ein N-Phosphonoacetyl-L-aspartat ist. 20
70. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der hydrophobe pharmazeutische Wirkstoff ein Antibiotikum ist.
71. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Antibiotikum Daunomycin und/oder Adriamycin und/oder Canamycin und/oder Gentamycin und/oder Neomycin und/oder Tetracyclin und/oder Chloramphenicol und/oder Erythromycin und/oder Clindamycin und/oder Rifampicin und/oder Bacitrazin und/oder Thiotrozin ist. 25
72. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der hydrophobe pharmazeutische Wirkstoff ein antiviraler Wirkstoff ist.
73. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der antivirale Wirkstoff Idoxuridin und/oder 5-Ethyl-2'-desoxyuridin und/oder Trifluorothyridin und/oder Ribavirin und/oder Amantadin und/oder Rimantadin und/oder Vidarabin und/oder 2,6-di-amino-kuban und/oder 1,1':3,3'-Bis-cyclobutan und/oder Dehydrokuban und/oder 2,6-Di-amino des Kubans ist. 30
74. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der hydrophobe pharmazeutische Wirkstoff ein antifungaler Wirkstoff ist. 35
75. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der antifungale Wirkstoff 5-Fluorcytosin und/oder Clotrimazol und/oder Econazol und/oder Miconazol und/oder Oxyconazol (Z-Form) und/oder Amphotericin B und/oder Nystatin und/oder $ZnO \cdot EDTA$ und/oder $Hg_2(CN)_4$ und/oder Polyoxinen ist. 40
76. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der hydrophobe pharmazeutische Wirkstoff ein antineoplastischer Wirkstoff ist.
77. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der antineoplastische Wirkstoff 5-Fluorcytosin und/oder $Hg(CN)_2$ und/oder $Hg(CN)_2 \cdot (Ascorbat)_4$ und/oder $Hg(CN)_2 \cdot (Acetylacetona)_4$ und/oder Azauridin und/oder Cytarabin und/oder Azarabin und/oder 6-Merkaptopurin und/oder Desoxycoformycin und/oder Azathioprin und/oder Thioguanin und/oder Vinblastin und/oder Vincristin und/oder Daunorubicin und/oder Doxorubicin ist. 45
78. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel Wasser und/oder Ethanol und/oder Glycerin ist.
79. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel Wasser und/oder Ethanol und/oder Dimethylsulfoxid (DMSO) ist. 50
80. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert des Lösungsmittels gleich 5 ist.
81. Verfahren zur Herstellung der pharmazeutischen Zubereitung nach einem der Ansprüche 1—88, dadurch gekennzeichnet, daß zunächst in einem Reaktionsgefäß das Lösungsmittel vorgelegt wird, dann das kationische Tensid unter Röhren bei Zimmertemperatur zugegeben wird, dann zur entstandenen isotropen micellaren Lösung der hydrophobe pharmazeutische Wirkstoff unter Röhren bei Zimmertemperatur zugegeben wird und bis zu dessen vollständiger Lösung weitergeführt wird. 55
82. Kationische Tenside der allgemeinen Formel



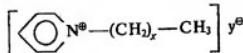
wobei

- HET** = $N^{\oplus} — (CH_2)_x — CH_3$ \ominus
- ein substituierter oder nicht-substituierter Pyridiniumrest oder
 - ein substituierter oder nicht substituierter Pyrimidiniumrest oder
 - ein substituierter Pyrazin-(1,4-Diazinium)rest oder
 - ein Imidazoliumrest (4,5-d)pyrimidin Rest substituiert oder nicht substituiert, oder
 - ein substituierter oder nicht substituierter Imidazolium-Rest oder

ein substituierter oder nicht substituierter Pyrazoliumrest, oder
 ein substituierter oder nicht substituierter Thiazoliumrest, oder
 ein substituierter oder nicht substituierter Benz-thiazoliumrest, oder
 ein substituierter oder nicht substituierter Benz-imidazoliumrest,
 5 8 bis 20 und
 y^Θ Chlorid, Bromid, Jodid, Formiat, Acetat, Propionat, Hydrogensulfat, Malat, Fumarat, Siliziat,
 Alginat, Glukonat oder Ethylsulfat.

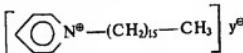
bedeuten.

83. N-Alkyl-pyridinium der Formel



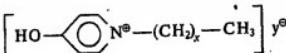
wobei y^Θ die Anionen gemäß dem Patentanspruch 82 bedeuten.

84. Hexadecylpyridinium der Formel



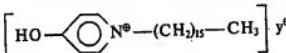
wobei y^Θ die Anionen gemäß dem Patentanspruch 82 bedeuten.

85. N-Alkyl-4-hydroxypyridinium der Formel



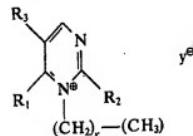
wobei y^Θ die Anionen gemäß dem Patentanspruch 82 bedeuten.

86. Hexadecyl-4-hydroxypyridinium der Formel



wobei y^Θ die Anionen gemäß dem Patentanspruch 82 bedeuten.

87. 2,5,6 substituierte N₁-Alkyl-pyrimidinium-Verbindungen der Formel



R₁ = R₂ = R₃ = H

R₁ = NH₂; R₂ = OH; R₃ = H

R₁ = NH₂; R₂ = OH; R₃ =

R₁ = OH; R₂ = OH; R₃ = CH₃

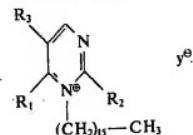
R₁ = OH; R₂ = OH; R₃ = H

R₁ = F; R₂ = OH; R₃ = H

R₁ = OH; R₂ = OH; R₃ = F

wobei y^Θ die Anionen gemäß dem Patentanspruch 82 bedeuten.

88. Hexadecylpyrimidinium der Formel



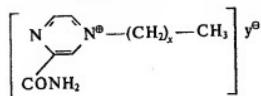
R₁ = R₂ = R₃ = H

R₁ = NH₂; R₂ = OH; R₃ = H

$R_1 = NH_2; R_2 = OH; R_3 =$
 $R_1 = OH; R_2 = OH; R_3 = CH_3$
 $R_1 = OH; R_2 = OH; R_3 = H$
 $R_1 = F; R_2 = OH; R_3 = H$
 $R_1 = OH; R_2 = OH; R_3 = F$

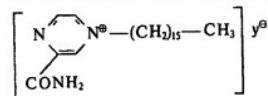
5

wobei y^{\oplus} die Anionen gemäß dem Patentanspruch 82 bedeuten.
89. 4-n-Alkyl-pyrazinium-2-carboxamid der Formel



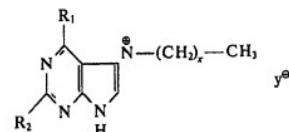
10

wobei y^{\oplus} die Anionen gemäß dem Patentanspruch 82 bedeuten.
90. 4-Hexadecylpyrazinium-2-carboxamid der Formel



15

wobei y^{\oplus} die Anionen gemäß dem Patentanspruch 82 bedeuten.
91. 7-n-Alkyl-imidazolium [4,5-d]pyrimidin der Formel

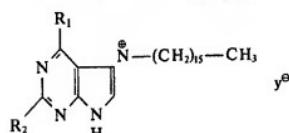


20

$R_1 = OH; R_2 = OH$
 $R_1 = H; R_2 = H$
 $R_1 = F; R_2 = NH_2$
 $R_1 = F; R_2 = OH$
 $R_1 = NH_2; R_2 = H$
 $R_1 = NH_2; R_2 = NH_2$

25

wobei y^{\oplus} die Anionen gemäß dem Patentanspruch 82 bedeuten.
92. 7-Hexadecylimidazolium [4,5-d]pyrimidin der Formel



30

$R_1 = OH; R_2 = OH$
 $R_1 = H; R_2 = H$
 $R_1 = F; R_2 = NH_2$
 $R_1 = F; R_2 = OH$
 $R_1 = NH_2; R_2 = H$
 $R_1 = NH_2; R_2 = NH_2$

35

wobei y^{\oplus} die Anionen gemäß dem Patentanspruch 82 bedeuten.
93. 3-n-Alkyl-5,6-substituierte Benzimidazolium-Verbindungen der Formel

40

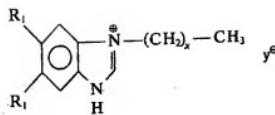
45

50

55

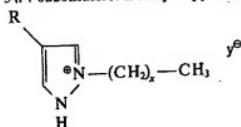
60

65



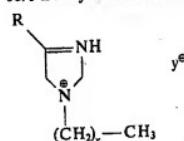
R₁ = OH

wobei y⊖ die Anionen gemäß dem Patentanspruch 82 bedeuten.
94. 4-substituierte n-Alkyl-2-pyrazolium-Verbindungen der Formel



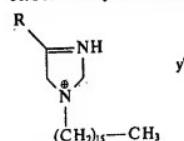
20 R = H; CH₃; OH

wobei y⊖ die Anionen gemäß dem Patentanspruch 82 bedeuten.
95. 1-n-Alkyl-4-substituierte Imidazolium-Verbindungen



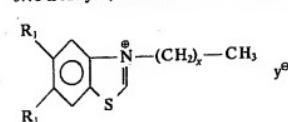
30 R = H; CH₃;

wobei y⊖ die Anionen gemäß dem Patentanspruch 82 bedeuten.
96. 1-Hexadecyl-4-substituierte Imidazolium-Verbindungen der Formel



40 R = H; CH₃;

wobei y⊖ die Anionen gemäß dem Patentanspruch 82 bedeuten.
97. 3-n-Alkyl-5,6-substituierte Benzthiazolium-Verbindungen der Formel



50 R₁ = R₂ = H

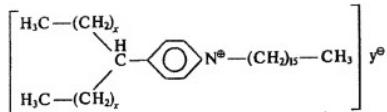
R₁ = CH₃

R₁ = R₂ = OH

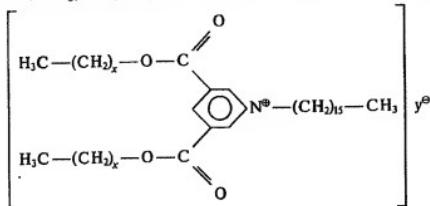
R₁ = R₂ = CH₃

wobei y⊖ die Anionen gemäß dem Patentanspruch 82 bedeuten.

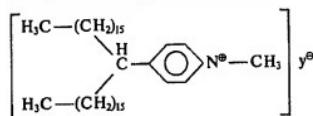
98. 4-[1,1-bis n-Alkyl (Niederalkyl)] N-Hexadecylpyridinium-Verbindungen der Formel



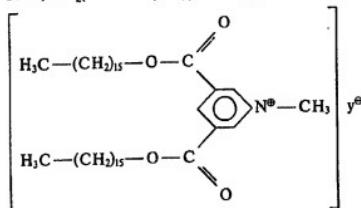
wobei y^{\ominus} die Anionen gemäß dem Patentanspruch 82 bedeuten.
99.3.5-bis[[n-Alkoxy]carbonyl]-N-Hexadecylpyridinium-Verbindungen der Formel



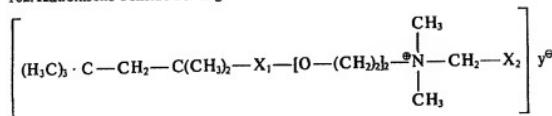
wobei y^{\ominus} die Anionen gemäß dem Patentanspruch 82 bedeuten.
100.4-(17-Tritriacetyl)-N-methyl-pyridiniumchlorid der Formel



wobei y^{\ominus} die Anionen gemäß dem Patentanspruch 82 bedeuten.
101.3.5-bis[[n-hexadecyloxy]carbonyl]-N-methyl-pyridiniumchlorid



wobei y^{\ominus} die Anionen gemäß dem Patentanspruch 82 bedeuten.
102. Kationische Tenside der allgemeinen Formel



wobei

- X_1 ein nichtsubstituierter oder in der 4-Stellung oder in der 3,5-Stellung
substituierter Phenylrest,
 X_2 ein nichtsubstituierter oder in der 4-Stellung oder in der 3,5-Stellung oder in der 1,2,4,5-Stellung
substituierter Phenylrest und
 y^{\ominus} die Anionen gemäß dem Patentanspruch 82 bedeuten.

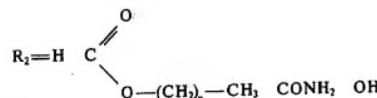
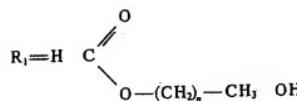
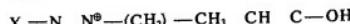
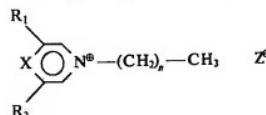
103. Pharmazeutische Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch
gekennzeichnet, daß x in der allgemeinen Formel des kationischen Tensids in Anspruch 21 den numerischen

Wert 14 hat.

104. Kationische Tenside der allgemeinen Formel



wobei HET = N^{\oplus} und y^{\ominus} die in Anspruch 21 angegebenen Bedeutungen haben.
105. N-Alkylierte quaternäre stickstoffhaltige Heterozyklen der allgemeinen Formel



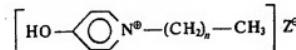
wobei

35 $n = 8$ bis 20, insbesondere 15 und

Z^{\ominus} Chlorid, Bromid, Jodid, Maleat, Formiat, Acetat, Propionat, Hydrogensulfat, Malat, Fumarat, Silizylat, Alginat, Glukonat, Glukoronat, Galakturonat, Ethylsulfat oder Hydrogenphosphat $H_2PO_4^-$

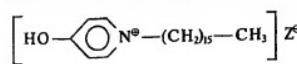
bedeuten.

40 106. N-Alkyl-4-hydroxypyridinium nach Anspruch 105 der Formel



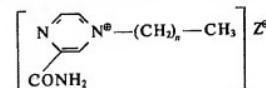
45 wobei Z^{\ominus} die Anionen gemäß dem Patentanspruch 105 und $n = 8$ bis 20 bedeuten.

107. Hexadecyl-4-hydroxypyridinium nach Anspruch 105 oder 106 der Formel



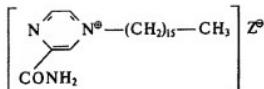
wobei Z^{\ominus} die Anionen gemäß dem Patentanspruch 105 bedeuten.

108. 4-n-Alkyl-pyrazinium-2-carboxamid-Verbindungen nach Anspruch 105 der Formel



60 wobei Z^{\ominus} die Anionen gemäß dem Patentanspruch 105 und $n = 8$ bis 20 bedeuten.

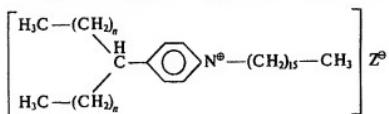
109. 4-Hexadecylpyrazinium-2-carboxamid nach Anspruch 105 oder 108 der Formel



5

wobei Z^{\ominus} die Anionen gemäß dem Patentanspruch 105 bedeuten.

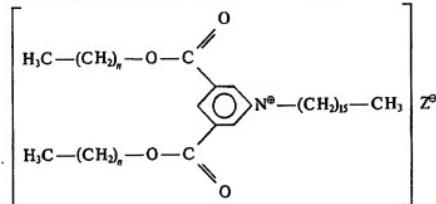
110.4-[1,1-bis n-Alkyl (Niederalkyl)] N-Hexadecyl-pyridinium-Verbindungen nach Anspruch 105 der Formel



19

wobei Z^{\ominus} die Anionen gemäß dem Patentanspruch 105 bedeuten.

111.3.5-bis [(n-Alkyloxy)carbonyl] N-Hexadecyl-pyridinium-Verbindungen nach Anspruch 105 der Formel



30

wobei Z^{\pm} die Anionen gemäß dem Patentanspruch 105 bedeuten.

112. Verfahren zur Herstellung der N-Alkylierten quartären stickstoffhaltigen Heterozyklen nach einem oder mehreren Ansprüche 105–111, dadurch gekennzeichnet, daß der zu alkylierende Heterozyklus in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst wird, anschließend unter stetem Rühren die stöchiometrische Mengen-ge-alogenid zugegeben wird, anschließend unter stetem Rühren am Rückfluß über eine geraume Zeit erhitzt wird, wonach das Endprodukt nach dem Abkühlen ausfällt.

36

113. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 105–112, dadurch gekennzeichnet, daß der zu alkylierende, unsubstituierte Heterozyklus in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst wird, die stöchiometrische Menge *n*-Alkyl-halogenid zugegeben wird, anschließend unter Druck bei 100°C für eine Reaktionsdauer von 8 Stunden die Reaktion vollendet wird, wonach das Endprodukt nach dem Abkühlen ausfällt.

16

er von 8 Stunden die Reaktion vornehmelt wird, während das Ergebnis gleich bleibt. Verfahren zur Herstellung nach einem oder mehreren der Ansprüche 105–113, dadurch gekennzeichnet, daß die zu alkylierenden Verbindungen des Pyridins in einem Lösungsmittel gelöst werden, die stöchiometrische Menge von *n*-Alkyl-magnesium-halogeniden in einem geeigneten Lösungsmittel unter stetem Rühren zugeftropft wird, auf 40–80°C erwärmt wird und weiter gerüht wird für 12 Stunden, und die Reaktion durch Zutropfen von 50–60%iger Bromwasserstoffsäure beendet wird.

115. Verfahren zur Herstellung nach einem oder mehreren der Ansprüche 105 – 114, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel 1,2-Dimethoxy-ethan und/oder n-Heptan ist.

10

16. Verfahren zur Herstellung nach einem oder mehreren der Ansprüche 105–115, dadurch gekennzeichnet, daß die zu alklyierenden Verbindungen der 4-substituierten Pyridine in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst werden, unter gleichzeitiger Zugabe von Triethyl-oxonium-bor-trifluorid (Et_3OBF_4) und das entsprechende n-Alkyl-halogenid, das ebenfalls in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst ist, unter stetem Rühren zugetropft wird, und die Reaktion unter stetem Rühren bei $65\text{--}80^\circ\text{C}$ nach 16 Stunden beendet wird, wonach das Reaktionsprodukt nach dem Abkühlen ausfällt.

50

wird, wofür das Reaktionsschema nach Schmid und Schmid (1962) gilt:

117. Verfahren zur Herstellung nach einem oder mehreren der Ansprüche 105–116, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösungsmittel gemäß Anspruch 116 Aceton oder Di-iso-butyl-keton oder Iso-butyl-ethyl-Keton sind.

55

118 Verfahren zur Herstellung nach einem oder mehreren der Ansprüche 105–111, dadurch gekennzeichnet, daß entweder das Reaktionsgefäß ein Reaktionskolben mit Rührwerk, Zutropfvorrichtung und Heizeinrichtung ist oder das Reaktionsgefäß ein Edelstahl-Autoklav mit Druck- und Temperatur-Anzeige ist.
119. Verwendung der stickstoffhaltigen Heterozyklen nach einem oder mehreren der Ansprüche 105–111 zur Herstellung von micellaren oder vesikulären Strukturen in polaren oder unpolaren Lösungsmitteln,

insbesondere mit einem niedrigen KMK.
120. Verwendung der stickstoffhaltigen Heterozyklen nach einem oder mehreren der Ansprüche 105–111 zur Aufnahme von hydrophoben pharmazeutischen Wirkstoffen bei pH 6–8 in polaren Lösungsmitteln

121. Verwendung der stickstoffhaltigen Heterozyklen nach einem oder mehreren der Ansprüche 105–111
als Grundstoffe für pharmazeutische Wirkstoffe bei pH 6–8 in polaren Lösungsmitteln

Beschreibung

5

Pharmazeutische Zubereitungen

- 10 Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Zubereitungen, bekannte kationische Tenside als Be-
standteile der pharmazeutischen Zubereitung, neue chemische Verbindungen (kationische Tenside), die insbe-
sondere als Bestandteil der pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden, Verfahren zur Herstellung der
pharmazeutischen Zubereitung und Verfahren zur Herstellung der bekannten und neuen chemischen Verbin-
dungen (kationischen Tensiden).

15 Stand der Technik und dessen Nachteile

- Micellen in wässriger Lösung, sowohl nichtionische, kationische und anionische sind in der Literatur in
zahlreichen Veröffentlichungen beschrieben worden. (Mittal, K.L. (1977) Micellization, Solubilization and mi-
croemulsions, Plenum Press, New York. — Mittal, K.L. (1979) Solution Chemistry of Surfactants, Plenum Press,
New York. — Menger, F.M. (1977) In Biorganic Chemistry III. Macro- and Multicomponent Systems (E.E. Van
Taelen, Ed.), Academic Press, New York. — Menger, F.M. (1979a) Acc. Chem. Res. 12, 111–117. On the
Structures of Micelles. — J.H. Fendler, E.J. Fendler (1975) Catalysis in micellar and macromolecular Systems,
Academic Press.) Ihr Aufbau und ihre galenische, medizinische und technische Verwendung ist Gegenstand
zahlreicher Untersuchungen. So ist die antiseptische Wirkung von Cetylpyridiniumchlorid, Benzethoniumchlorid
und Benzalkoniumchlorid oder deren Bromide bekannt. Auch, daß sie in geringen Konzentrationen bakterizide
Wirkung in vitro gegenüber einer großen Anzahl von grampositiven und grammnegativen Bakterien zeigen,
wobei die grammnegativen wesentlich empfindlicher als die grampositiven reagieren. Auch sind bestimmte
gramnegative Bakterien resistent gegenüber diesen quartären Ammoniumbasen, z. B. Pseud. cepalia, Mycobakt.
tuberculosis.

Normalerweise haben kationische Micellen in wässriger Phase zusätzlich in ihrem hydrophoben Kern, der
weitgehend durch die aliphatische Kette und ihre Länge bestimmt wird, eine hydrophobe-hydrophile Grenz-
schicht (Sternlayer), die hydratisiert ist und z. T. die Gegenionen beherbergt. Die Größe dieser Grenzschicht
liegt im allgemeinen zwischen 7–10 Å. Außerdem sind sie noch mit der Guy-Chapman-Layer von 10–20 Å
umgeben, die nicht elektrostatisch gebundene Gegenionen, z.B. Cl⁻, Br⁻, HSO₄⁻ und unstrukturiertes Wasser
enthalten. Nur die Konzentrationen der Gegenionen als auch andere Ionen bewirken eine Senkung der kriti-
schen Micellenbildungs-Konzentration (KMK) bei konstanter Temperatur, Druck und chemischen Potentials,
wobei die Natur der Gegenionen die Form und Größe der Micellen in wässriger Phase bestimmen können. Dies
bewirken allerdings nur die Fraktion von Gegenionen, welche im Stern-layer in der Nähe des quartären
Stickstoffs sich befinden.

Die reinen, bislang bekannten kationischen quartären Ammoniumbasen — offiziell auch als Invertseifen
bezeichnet — haben nur eine begrenzte und nicht spezifische antimikrobielle Wirkung (siehe z. B. W. Forth, D.
Henschler, W. Rummel, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 4. Auflage, B.I. Wissenschafts-
verlag, 1983, S. 616). Daher sind ihre Einsatzbarkeit z. B. als Konservierungsmittel oder als Desinfiziens in den
operativen Fächern der Medizin oder auf Infektionsstationen (Antiseptika) begrenzt, trotz ihrer geringen
Toxizität. Domagk erkannte 1935 (siehe Wallhäuser, K.H.: Sterilisation, Desinfektion, Konservierung, Keim-
identifizierung, Betriebshygiene, 2. Aufl., Thieme, Stuttgart, 1978), daß die quartären Ammoniumbasen nur dann
bakterizid wirksam sind, wenn mindestens einer der Substituenten am Stickstoff aus einer linearen Alkylkette
mit 8–18 Kohlenstoffatomen besteht, wobei die optimale Kettenlänge bei C₁₂–C₁₆ liegt. Die bekanntesten
Vertreter dieser Stoffklasse sind die Benzalkonium-Salze (Chloride und Bromide). Darüber hinaus sind Hexade-
cylpyridinium-chlorid und Benzethonium-chlorid bekannt und haben medizinische und pharmazeutische Bedeu-
tung erlangt. Die Wirkung dieser Invertseifen ist bekanntlich stark milieuhängig. Durch Seifen z. B. wird die
Wirkung weitgehend aufgehoben, wie auch im sauren pH-Bereich. Auch Blut, Eiter, Stuhl sowie Schmutz führen
gleichfalls zur Inaktivierung. Außerdem haben sie eine Eiweiß fallende Wirkung, die schon bei geringen Konzen-
trationen der N⁺-Tenside einsetzt, d. h. im Bereich von 1–2 Gew.% von wässrigen Lösungen. Bei Konzentration
dieser bekannten Tenside, welche nur das 2–3fache der kritischen KMK betragen, erfolgt zwar keine eiweißfall-
ende Wirkung (Denaturierung), doch eine reversible Inaktivierung von Enzymsystemen und Stützproteinen
durch Entfaltung der aktiven drei-dimensionalen Struktur. (loss of activity through unfolding.)

Bezüglich ist auch die antibakterielle und unspezifische Wirkung von quartären Ammoniumverbindungen und
ihre oberflächenaktive Wirkung, von Dequalinium-acetat, Cetyltrimethyl-ammonium-bromid (CTAB) und Hexa-
decyl-pyridiniumchlorid (CPC), (siehe z. B. Goodman and Gilman's, The Pharmacological Basis of Therapeutics,
EDS. A.G. Goodman, L.S. Goodman, Th.W. Rall, F. Murad, 1985, 7th Edition, Collier, MacMillan Publishing
Company, N.Y., S. 971.; Merck Index, 1985). Die micellaren Eigenschaften dieser Verbindungen sind mit ihrer
Oberflächenaktivität und antimikrobiellen Eigenschaften in Beziehung gesetzt worden (siehe Attwood, D. and
Florence, A.T., Surfactant Systems, Chapman and Hall, London u. New York, 1983). Jedoch kann die unspezifi-
sche Oberflächenaktivität dieser quartären aliphatischen und aromatischen Ammoniumbasen nicht a priori als
Voraussetzung für die antibakterielle, antifungale und keratolytische Wirkung angesehen werden, da nichtioni-
sche Detergentien, z. B. Brij, Triton X 100, Lubrol etc. nicht reaktiv werden.

Organische quartäre Ammoniumbasen des Typs (R_6 , R_1 , R_2 , R_m , N^{\oplus}) Y^{\ominus} , ($HET \equiv N^{\oplus}-(CH_2)_k Y^{\ominus}$ und $[H_3C]_3C-CH_2-C(CH_3)_2-X_1-[O-(CH_2)_2]-N^{\oplus}(CH_3)_2-CH_2X_2Y^{\ominus}$ sind nur zum Teil bekannt, z. B. Hexade-cytrimethylammoniumchlorid und Bromid (Cetyltrimethylammonium-, Hexadecylpyridiniumchlorid bzw. Bromid (Cetylpyridiniumchlorid) und N,N' -Dimethyl-N-2,2-4(1,1,3,3-tetramethylbutyl)phenoxyethoxyphenyl-methanumchlorid (Benzethoniumchlorid, Methylbenzethoniumchlorid) und die Benzalkoniumchloride mit Alkyresten von C_8H_{17} bis $C_{18}H_{37}$. Diese genannten N^{\oplus} -Tenside haben alle eine kleine kritische Micellbildungskonstante (KMK) im Bereich von 10^{-4} bis 10^{-5} Mol, je nach Milieubedingungen, wie z. B. Ionenstärke, Temperatur, Druck und Zusatz von organischen Lösungsmitteln bestimmter Dielektrizitätskonstanten. Der Einfluß eines Anions, Y^{\ominus} , wie fraktionierte Bindungen, Zahl der Anionen an der Micelloberfläche (Sterlayer) und ihr Einfluß auf die geometrische Form der gesamten kationischen Micelle der oben genannten quartären organischen Ammoniumbasen ist bisher wenig untersucht. So auch die Form dieser o. g. Tenside in Gegenwart von Potenzierungsgemischen, wie Glyzerol, Dimethylsulfoxid, Ethanol, Propanol und ihre Stabilität gegenüber Temperatur und Aufnahmefähigkeit von hydrophoben (lipophilen) pharmazeutischen Wirkstoffen. Hier liegen keine quantifizierbare Untersuchungen auch der o. g. N^{\oplus} -Tenside vor.

Tenside der allgemeinen Form ($HET \equiv N^{\oplus}-(CH_2)_k-CH_3 Y^{\ominus}$, wobei der Heterozyklus ein Benzimidazol-, Pyrimidin-, Imidazol-, Thiazol-, Benz-thiazol oder Purinrest ist sind bislang nicht beschrieben worden, sowie ihr micelleses Verhalten in wäßrigen Lösungen in Gegenwart und Abwesenheit von Potenzierungsgemischen. Dies gilt ebenso für substituierte Pyridiniumverbindungen, welche darüber hinaus – wie später gezeigt werden wird – in wäßriger Lösung Vesikel bestimmter Größe und Form bilden können.

Der relativ breite und unendifferenzierte Wirkungsmechanismus der bereits bekannten quartären organischen Ammoniumbasen und das damit bedingte Anwendungsgebiet als Antiseptika und ihre toxische Wirkung bei höheren therapeutischen Dosen, hat die Anwendung dieser organischen quartären Ammoniumbasen pharmazeutisch beschränkt. Auch ist für Gew.%ige oder höher wäßrige Lösungen Cremes und Salben hypersensitive, allergische und topische Irritationen beobachtet worden, so daß ein gezielter therapeutischer Einsatz nur bedingt möglich ist.

Bezüglich ist die bakterizide Wirkung von Chlorhexidin bei grampositiven und grammnegativen Bakterien, jedoch resistent gegen grammnegative Bazillen.

Pharmazeutische Präparationen, welche eine gezielte Therapie mit micellar eingeschlossenen pharmazeutischen Wirkstoffen, z. B. antiviraler, antifungaler, antineoplastischer Natur in therapeutisch wirksamen Dosen und einer geeigneten pharmazeutischen Zubereitung (Galenik) liegen nicht vor.

Ein großer Nachteil der bisher bekannten pharmazeutischen Zubereitungen von quartären organischen Ammoniumbasen, auch in Gegenwart von Potenzierungsgemischen, liegt in der Polydispersität der kolloidalen micellaren Lösungen. Je nach pharmazeutischer Zubereitungsform, pH-Wert, Ionenstärke, Gegenanion Y^{\ominus} und Temperatur liegen in einer pharmazeutischen Zubereitung bislang Micellen verschiedener Form und Größe sowie Stabilität und Aufnahmekapazität von pharmazeutischen Wirkstoffen vor.

Im weitesten Sinne versteht man unter Micellen durch Assoziation gebildete Aggregate von gelösten Molekülen. Im engeren, heute hauptsächlich verwendeten Sinn bezeichnet man als Micellen diejenigen Aggregate, die sich aus Tensid-Molekülen in wäßrigen Lösungen oberhalb einer bestimmten Temperatur (Kraft-Punkt) bzw. einer charakteristischen Konzentration bilden. Diese Konzentration nennt man kritische Micellbildungskonzentration (KMK; englisch: critical micellization concentration, cmc). Beim Überschreiten der KMK bleibt die Monomerenkonzentration praktisch konstant und die überschüssigen Tensid-Moleküle bilden Micellen. Diese können in verschiedener Gestalt (Kugeln, Stäbchen, Scheiben) auftreten, abhängig von der chemischen Konstitution des Tensids sowohl von Temperatur, Konzentration und Ionenstärke der Lösung. Die Micellen haben charakteristische Aggregationszahlen mit einer meist nur geringen Verteilungsbreite. Das Erreichen der KMK gibt sich durch sprunghafte Änderungen der Oberflächenspannung, (was man zur Messung der KMK ausnützt) des osmotischen Drucks, der elektrischen Leitfähigkeit und Viskosität zu erkennen.

Bei den Micellen handelt es sich um thermodynamisch stabile Assoziationskolloide grenzflächenaktiver Stoffe, bei denen die hydrophoben Reste der Monomeren im Inneren der Aggregate liegen und durch hydrophobe Wechselwirkung (van-der-Waals-Kräfte) zusammengehalten werden; die hydrophilen Gruppen sind dem Wasser zugewandt und vermitteln durch Solvatisierung die Löslichkeit des Kolloids.

Weitere Informationen über Micellen finden sich in Römpps Chemielexikon, 8. Auflage, Franckh'sche Verlagsbuchhandlung Stuttgart, 1985, Seite 2600 ff.

Eine Aufgabe der vorliegenden Erfahrung ist es, eine pharmazeutische Zubereitung zu schaffen, die den Wirkstoff in möglichst stabiler Form enthält und bei welcher der Wirkstoff am Ort des pathologischen Geschehens möglichst schnell und vollständig freigesetzt wird.

Diese Aufgabe wird erfüllungsgemäß durch eine pharmazeutische Zubereitung gelöst, die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie aufgebaut ist aus einer Micelle, bestehend aus einem kationischen Tensid mit einem einwertigen Anion und einem hydrophoben pharmazeutischen Wirkstoff, dispergiert in einem Lösungsmittel, dessen pH-Wert kleiner ≤ 7 ist, wobei die kritische Micellbildungskonzentration (KMK) im Bereich von $1,0 \cdot 10^{-7}$ bis $1,5 \cdot 10^{-4}$ Mol/Liter liegt.

Vorzugsweise ist diese pharmazeutische Zubereitung aufgebaut aus einer Micelle, bestehend aus einem kationischen Tensid mit einem einwertigen Anion in einer Menge von 0,01 bis 0,1 Gew.% bezogen auf die gesamte pharmazeutische Zubereitung, und einem hydrophoben pharmazeutischen Wirkstoff in einer Menge von 0,001 bis 0,5 Gew.% bezogen auf die gesamte pharmazeutische Zubereitung, dispergiert in einem Lösungsmittel, dessen pH-Wert $\leq 7,0$ ist, in einer Menge von 99,40 bis 99,98% bezogen auf die gesamte pharmazeutische Zubereitung, wobei die kritische Micellbildungskonzentration (KMK) im Bereich von $1,0 \cdot 10^{-7}$ bis $1,5 \cdot 10^{-4}$ Mol/Liter liegt.

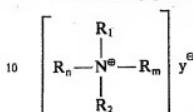
Diese hier beschriebenen Micellen in wäßriger Phase haben bei einer hydrophoben Kettenlänge von

15-(CH₂)-Gruppen einschließlich ihres quartären Stickstoffs im aromatischen Gebilde einen Durchmesser von ~50–100 Å, je nach Natur der Gegenionen.

Beschreibung und Herstellung der quartären Ammoniumbasen

5

Das erfundungsgemäße kationische Tensid ist vorzugsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel (I)



15 wobei vorzugsweise

R₁ ein Alkylrest mit 1–12 C-Atomen oder ein Aralkylrest,

R₂ ein Alkylrest mit 1–12 C-Atomen oder ein Aralkylrest,

20 R_n ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest substituiert oder nicht substituiert, mit 1–22 C-Atomen, vorzugsweise 10–20 C-Atomen oder ein Alkenylrest mit 8–20 C-Atomen, vorzugsweise 8–10 C-Atomen oder ein 5- oder 6gliedriger aromatischer Heterozyklus mit einem oder 2 Stickstoffatomen, und Wahlweise einem Schwefelatom oder einem Sauerstoffatom und

25 R_m ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, substituiert oder nicht substituiert, mit 1–22 C-Atomen, vorzugsweise 10–20 C-Atomen oder ein Alkenylrest mit 8–20 C-Atomen, vorzugsweise 8–10 C-Atomen oder ein 5- oder 6gliedriger aromatischer Heterozyklus mit einem oder 2 Stickstoffatomen, und Wahlweise einem Schwefelatom oder einem Sauerstoffatom oder ein Chinolinumrest

y[⊖] ein einwertiges Anion ist.

Weitere vorzugsweise Ausführungsformen sind:

30 Die geradketten oder verzweigten Alkylreste sind vorzugsweise solche mit C₆–C₂₂, insbesondere aber C₁₂–C₂₀, Kohlenstoffatomen, ist beispielsweise n-Heptyl, 2-Methylhexyl, 3-Methylhexyl, 3-Ethyl-pentyl, 2,2, 24, oder 3,3-Dimethylpentyl, n-Octyl, 4-Methylheptyl, 2,2, 2,24, 2,33, 2,34-Trimethylpentyl, n-Nonyl, n-Decyl, n-Undecyl, n-Dodecyl, n-Tridecyl, n-Tetradecyl, n-Pentadecyl, n-Hexadecyl (Cetyl), n-Heptadecyl, n-Octadecyl, n-Nonadecyl oder n-Eicosyl (Arachinyl).

35 Bevorzugt wird ein geradkettes Alkyl mit einer geraden Zahl von 10–20 Kohlenstoffatomen, z. B. n-Dodecyl, n-Tetradecyl, n-Hexadecyl (Cetyl), n-Octadecyl oder n-Eicosyl. Sie haben alle die gleiche Bindungs- und Aufnahmekapazität von anorganischen und organischen (hydrophoben) Wirkstoffen, beispielsweise Hg(CN)₂, ZnEDTA, ZnO, und K₁₈[K₂Sn₂O₈]₇, als anorganische antivirale Wirkstoffe, und Azathioprin, Nystatin, Amphotericin, Idoxuridin, Cytarabin und Trifluorothymidin als organische Wirkstoffe.

40 Bevorzugt ist ein Alkenyl mit 12–20 Kohlenstoffatomen für R_n, wenn R_m ein Methyl-, Ethyl bis zum Hexenyl, 6-cis-Octadecenyl 6-trans-Octadecenyl und 9-cis-Octadecenyl.

R₁, R₂ und R_m ist vorzugsweise Methyl, Ethyl oder auch Hexyl.

Ein aromatisches Heterozyklus für R_n der Formel (I) ist ein 5- oder 6gliedriger Heterozyklus, mit einem oder

45 zwei Stickstoffatomen und Wahlweise einem Stickstoff- und einem Schwefelatom z. B. ein Pyridin-, ein Pyrimidin-, ein Pyrazin- (1,4-Diazin), ein Pyrazol-, ein Imidazol-, ein Thiazol- und Purinrest (7N-Imidazolium[4,5-d]pyrimidin) oder ein benzokondensierte Thiazol- und Imidazolrest z. B. N₃-Benzimidazol oder Benzthiazol.

Substituenten dieses Heterozyklus sind am Stickstoffatom sowie gegebenenfalls an einem Kohlenstoffatom ein Niederalkyl, z. B. Methyl oder Äthyl, oder ein Hydroxy niederalkyl, z. B. Hydroxymethyl oder 2-Hydroxyäthyl, Oxo, Hydroxy oder Halogenen, z. B. Chlor oder Brom.

50 Ein Heterozyklus ist vorzugsweise 2- oder 4-Niederalkylpyridinium, Dimiederalkylpyridinium z. B. 2,6-Dimethyl-, 2-Methyl-3-äthyl-, 2-Methyl-4-äthyl-, 2-Methyl-5-äthyl- oder 2-Methyl-6-äthyl-pyridinium, 2-, 3- oder 4-Halogencyclidinum, z. B. 2-, 3- oder 4-Chlorpyridinium oder 2-, 3- oder 4-Brompyridinium, 2-Niederalkylimidazolidinium, -oxazolidinium oder -thiazolidinium z. B. 2-Methyl- oder 2-Äthylimidazolidinium, -oxazolidinium oder -thiazolidinium oder 2-Niederalkyl-8-halogencholinium z. B. 2-Methyl-8-chlorcholinium.

55 Y[⊖] ist ein Anion, vorzugsweise Chlorid, Bromid, Jodid oder Ethylsulfat, ein Niederalkonat, wie Formiat, Acetat, Propionat, Hydrogensulfat (HSO₄⁻), Malat oder Fumarat, Salizylat, Alginat oder Glukonat.

Ein kationisches Tensid der allgemeinen Formel (I) ist vorzugsweise N-Benzyl-N,N-dimethyl-N-[2-(4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-phenoxy)-äthoxy]-äthylammoniumchlorid, N-Benzyl-N,N-dimethyl-

60 N-[2-(3-methyl-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-phenoxy)-äthoxy]-äthylammoniumchlorid (Methylbenzethoniumchlorid), n-Dodecyl-trimethylammoniumchlorid oder -bromid, Trimethyl-n-tetradecyl-ammoniumchlorid oder -bromid, n-Hexadecyltrimethylammoniumchlorid oder -bromid (Cetyltrimethylammoniumchlorid oder -bromid), Trimethyl-n-octadecylammoniumchlorid oder -bromid, Äthyl-n-dodecyltrimethylammoniumchlorid oder -bromid, Äthyltrimethyl-n-tetradecylammoniumchlorid oder -bromid, Äthyl-n-hexadecyltrimethylammoniumchlorid oder -bromid, Äthyltrimethyl-n-octadecylammoniumchlorid oder -bromid, n-Alkyl-benzyltrimethylammoniumchlorid oder -bromid (Benzalkoniumchlorid oder -bromid), z. B. Benzyl-n-dodecyltrimethylammoniumchlorid oder -bromid, Benzyl-dimethyl-n-tetradecal ammoniumchlorid oder -bromid, Benzyl-n-hexadecyltrimethylammoniumchlorid oder -bromid, N-(n-De-

65 thylammoniumchlorid oder -bromid oder Benzylmethyl-n-octadecylammoniumchlorid oder -bromid, Benzyl-n-hexadecyltrimethylammoniumchlorid oder -bromid, Benzyl-dimethyl-n-tetradecal ammoniumchlorid oder -bromid, Benzyl-dimethyl-n-tetradecal ammoniumchlorid oder -bromid, N-(n-De-

cyl)-pyridiniumchlorid oder -bromid, N-(n-Dodecyl)-Pyridiniumchlorid oder -bromid, N-(n-Tetradecyl)-pyridiniumchlorid oder -bromid, N-(n-Hexadecyl)-pyridiniumchlorid oder -bromid (Cetylpyridiniumchlorid) oder N-(n-Octadecyl)-pyridiniumchlorid oder -bromid oder eine Mischung von diesen Tensiden.

Ein kationisches Tensid der allgemeinen Formel (I) $R_nN^{\oplus}(R_1, R_2)R_mY^{\ominus}$ ist vorzugsweise mit $R_1 = R_2$ z. B. $R_1N^{\oplus}(CH_3)_3 Y^{\ominus}$ oder als Substanz z. B. n-Heptyl-trimethyl-Ammoniumchlorid (Bromid), 3-Methyl-Hexyl-trimethyl-Ammoniumchlorid, n-Nonyl-Trimethyl-Ammoniumbromid, n-Undecyl-trimethyl-Ammoniumchlorid, n-Hexadecyl-trimethyl-Ammoniumchlorid, n-Octadecyl oder n-Eicosyl-trimethyl-Ammoniumbromid mit einer geraden Anzahl von 12–20 Kohlenstoffatomen.

Auf der Grundlage einer Mikro-Emulsion und/oder Salbe z. B. in Gegenwart bis zu 10% (g/g) DMSO haben diese N-Tenside gleiche antifungale, antibakterielle und keratolytische Eigenschaften wie die nicht kovalent gebundene pharmazeutischen Wirkstoffe.

Die Herstellung der Tenside der allgemeinen Formel $R_nN^{\oplus}(R_1, R_2)R_mY^{\ominus}$ sind analog dem in dem Standardwerk "Cationic Surfactants" von E. Jungermann, Dekker, N.Y., 1970 beschrieben, herzustellen, siehe auch das jährlich neu erscheinende Handbuch "Mc Cutcheon's Emulsifiers and Detergents" Manufacturing Cofectioner Publishing Co. Andere Alky-Pyridinium Halogenide können durch Reaktion von stöchiometrischen Mengen des Pyridinderivates mit langketigen Alkylhalogeniden in guter Ausbeute erhalten werden. Andere Verfahren gehen von den entsprechenden, ultra-zyklischen N-Verbindungen und 1,3-Propanmethan aus, wie z. B. bei F.J. Fendler et al, J.Chem.Soc. Perkin Trans III, 1097 (1977) beschrieben. Andere Verfahren, welche zu ähnlich guter Ausbeute führen, sind z. B. bei Attwood, D., Elwarthy, P.H., and Kaye, S.B., J.Phys.Chem. 74, 3529 (1970) beschrieben, sie können analog für die Synthese der Substanzen der Formel II angewendet werden. Die pharmazeutischen Wirkstoffe sind im Handel erhältlich.

Die Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel $R_nR_mR_1R_2N^{\oplus} Y^{\ominus}$ oder $R_nR_mN^{\oplus}(CH_3)_3 Y^{\ominus}$ im speziellen werden nach folgender Vorschrift dargestellt:

a) Das entsprechende Alkyljodid oder Bromid wird mit einem Überschuß von Trimethylamin (Halogenid: Amin = 1 : 1,45) für 24 Stunden bei 20°C zur Herstellung der entsprechenden quartären Ammoniumbase im Autoklaven stehen gelassen. Kein anderes Lösungsmittel als Methanol, welches mit dem Trimethylamin oder R_1, R_2 -Alkylamin gesättigt worden ist, wurde verwendet. Das Reaktionsgemisch wird in ein 5faches Volumen von Ether eingehürt und am Rückfluß für 20 min erhitzt. Der feste Rückstand, der sich nach Abkühlung in Ether bildet, wird abfiltriert. Umkristallisiert wird aus Chloroform. Die Kristalle werden wiederholte male mit wasserfreiem Ether gewaschen. Die Rekrystallisationen bis zum konstanten Schmelzpunkt wurden aus Ethanol/Ether (1 : 1, 1 % g/g) in Gegenwart von aktivierter Holzkohle vorgenommen. Die Kristalle wurden bei 80°C über Kalziumchlorid unter Vakuum bei 1 mm/Hg über Nacht getrocknet.

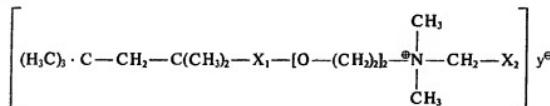
b) Zur Herstellung von $R_nR_mR_1R_2N^{\oplus} Y^{\ominus}$ werden die entsprechenden Amine R_1, R_2N^{\oplus} -Amine mit den stöchiometrischen Mengen der R_nR_m -Jodide in absolutem Ethanol-Hexan (1 : 2 % g/g) für 48 Stunden am Rückfluß gekocht. Danach wird die Reaktion abgekühlt und in einem 5fachen Überschuß von Ether gegossen und abfiltriert. Die Rekrystallisation erfolgte wie unter a) angegeben.

c) Um die quartären Ammoniumhalogenide in die entsprechenden Bromide, Chloride oder auch Jodide umzuwandeln, bietet sich folgendes Verfahren an:

300 g Amberlite IRA-400 (4 mequiv/g) als Chloridform vorliegend, werden in einer Säule (45 x 5 cm) gefüllt und mit 1 Liter einer 20%igen wäßrigen Lösung Kaliumchlorid oder Kaliumbromid oder Kaliumjodid oder KY^{\ominus} bei sehr langsamer Durchflußzeit gewaschen. Die Matrix wurde danach mit deionisiertem Wasser gewaschen bis keine Reaktion auf Chlorid oder Bromid oder Jodid mehr eintrat.

Anschließend wurde die Säulenmatrix mit einer 10%igen wäßrigen Lösung eines quartären Ammoniumbromides beladen. Die nachfolgende Elution erfolgte mit Wasser bei einer Flußrate von 1 ml/min. Das entsprechende quartäre Ammoniumbromid bzw. halogenid wurde durch Konzentrieren des Eluates am Rotationsverdampfer erhalten. Die Rekrystallisation erfolgte wie unter a) beschrieben. Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt einige kationische Tenside der Form $R_nN^{\oplus}(CH_3)_3 Y^{\ominus}$, welche nach diesem Verfahren hergestellt worden sind.

Eine Unterklasse der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) ist die Verbindung der allgemeinen Formel



Es handelt sich um Abkömmlinge der Benzethoniumhalogenide. Durch Substitution der Reste X_1 und X_2 wobei $X_1 = X_2$ sein kann, können analog hergestellt werden wie sie bereits im US-Patent 2,115,250 von (1938) oder auch nach US-Patent 2,170,111 von (1939) und 2,229,024 von (1941) beschrieben sind. Diese speziellen N-Tenside sind besonders stabil auch in Gegenwart eines Potenzierungsgemisches und haben überraschenderweise eine hohe Aufnahmekapazität zum micellaren Einschluß von pharmazeutischen Wirkstoffen. Außerdem sind sie bei verfahrensgemäßer Herstellung milieunabhängig. Y^{\ominus} ist ein Anion z. B. Chlorid, Bromid und auch Jodid, ein Niederalkonat, wie Formiat, Acetat, Propionat, Malat oder Fumarat, Salzylat, Alginat oder Glukonat.

Tabelle 4

Preparation und Schmelzpunkt, sowie Elementaranalyse der quartären Ammonium-Verbindungen des Typus $\text{RN}^+(\text{CH}_3)_3\text{Y}^-$ aus R_{m} , R_{m} , R_1 , $\text{R}_2 \text{N}^+\text{Y}^-$ mit $\text{R}_1 = \text{R}_2$ und $\text{R}_3 = \text{R}_{\text{m}}$.

Nr.	R	γ^θ	KMK Mol	Fp. °C	Analyse C	gefunden H	N	Y
1	Methyl		$1,5 \times 10^{-5}$					
2	Ethyl	I	$2,0 \times 10^{-5}$	>300 ^c >300 ^d	27,90 27,92	6,56 6,56	6,49 6,51	
3	n-Propyl	I	$2,0 \times 10^{-5}$	190 189	31,51 31,46	7,05 7,04	6,09 6,11	
4	Isopropyl	I	$3,5 \times 10^{-5}$	>300 316	31,50 31,46	7,08 7,04	6,09 6,11	
5	n-Butyl	I	$4,1 \times 10^{-5}$	231 226	34,69 34,58	7,48 7,46	5,72 5,76	
6	t-Butyl	I	$6,0 \times 10^{-6}$	256 260	34,66 34,58	7,47 7,46	5,72 5,76	
7	n-Pentyl	I	$7,0 \times 10^{-5}$	224	37,28 37,37	7,86 7,84	5,41 5,45	
8	1-Methylbutyl	I	$1,0 \times 10^{-6}$	224	37,48 37,37	7,87 7,84	5,43 5,45	49,17 49,34
9	n-Hexyl	I	$7,9 \times 10^{-6}$	160 166	39,68 39,86	8,19 8,18	5,11 5,16	
10	Cyclopentyl	I	$6,0 \times 10^{-6}$	271	37,78 37,66	7,13 7,11	5,41 5,47	49,63 49,74
11	Cyclohexyl	I	$7,1 \times 10^{-6}$	271	40,25 40,16	7,48 7,49	5,18 5,20	
12	Allyl	I	$1,5 \times 10^{-7}$	104 102	31,81 31,73	6,22 6,21	6,15 6,17	55,76 55,89
13	2-Propynyl	I	$6,0 \times 10^{-5}$	181	32,09 32,01	5,40 5,37	6,19 6,22	56,29 56,39
14	3-Butenyl	I	$3,5 \times 10^{-5}$	236	34,93 34,87	6,70 6,69	5,78 5,81	52,56 52,63
15	Phenyl	I	$7,0 \times 10^{-5}$	227 227	41,12 41,08	5,38 5,36	5,31 5,32	48,15 48,23
16	Benzyl	I	$7,3 \times 10^{-5}$	179 179	43,33 43,33	5,82 5,82	5,00 5,05	
17	4-Chlorbutyl	I	$5,1 \times 10^{-6}$	182	29,42 30,28	5,97 6,17	5,01 5,05	
18	4-Brombutyl	I	$7,0 \times 10^{-6}$	131	25,30 26,10	5,40 5,32	4,62 4,35	67,80
19	4-Jodbutyl	I	$1,5 \times 10^{-7}$	160	23,43 22,78	4,75 4,64	4,00 3,79	68,79
20	2-Ethoxyethyl	Br	$2,0 \times 10^{-7}$	174	39,07 39,63	8,44 8,55	6,49 6,60	38,48 37,67
21	2-Phenoxyethyl	Br	$1,5 \times 10^{-7}$	162	50,74 50,78	6,98 6,97	5,34 5,38	30,79 30,71
22	p-Methylbenzyl	Br	$2,0 \times 10^{-7}$	197	53,97 54,10	7,78 7,43	5,66 5,74	32,49 32,72

Nr.	R	γ^\ominus	KMK Mol	Fp. °C	Analyse gefunden C H N Y	
23	p-Fluorbenzyl	Br	$2,5 \times 10^{-7}$	237	48,32 6,10 5,61 48,40 6,09 5,65	5
24	p-Chlorbenzyl	Br	$3,0 \times 10^{-5}$	207	45,39 5,71 5,29 45,39 5,75 5,26	
25	p-Brombenzyl	Br	$4,0 \times 10^{-5}$	220	38,93 4,92 4,52 51,59 38,86 4,89 4,53 51,71	10

Das erfundungsgemäße kationische Tensid ist vorzugsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel



15

wobei

$\text{HET}=\text{N}^\oplus-$ ein substituierter oder nicht-substituierter Pyridiniumrest oder
ein substituierter oder nicht substituierter Pyrimidiniumrest oder
ein substituierter Pyrazin-(1,4-Diazinium)rest oder
ein Imidazolumrest (4,5-d)pyrimidin Rest substituiert oder nicht substituiert, oder
ein substituierter oder nicht substituierter Imidazolium-Rest oder
ein substituierter oder nicht substituierter Pyrazoliumrest, oder
ein substituierter oder nicht substituierter Thiazoliumrest, oder
ein substituierter oder nicht substituierter Benz-thiazoliumrest, oder
ein substituierter oder nicht substituierter Benz-imidazoliumrest,
8 bis 20 und
 x Chlorid, Bromid, Jodid, Formiat, Acetat, Propionat, Hydrogensulfat, Malat, Fumarat, Salicylat,
 y Alginat, Glukonat oder Ethylsulfat

20

25

30

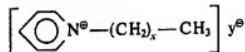
bedeuten.

Vorzugsweise Ausführungsformen dieses kationischen Tensids sind folgende Verbindungen:

In den folgenden Ausführungsformen, in denen y^\ominus vorkommt, bedeutet dieses y^\ominus jeweils eines der vorstehenden dreizehn Anionen.

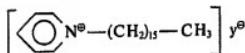
35

N-Alkyl-pyridinium der Formel



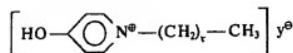
40

Hexadecylpyridinium der Formel



45

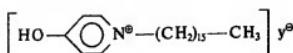
N-Alkyl-4-hydroxypyridinium der Formel



50

55

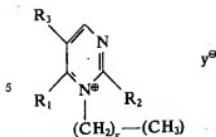
Hexadecyl-4-hydroxypyridinium der Formel



60

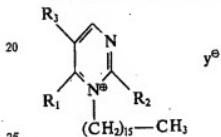
2,5,6 substituierte N₁-Alkyl-pyrimidinium-Verbindungen der Formel

65



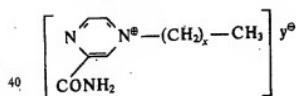
- R₁ = R₂ = R₃ = H
 10 R₁ = NH₂; R₂ = OH; R₃ = H
 R₁ = NH₂; R₂ = OH; R₃ =
 R₁ = OH; R₂ = OH; R₃ = CH₃
 R₁ = OH; R₂ = OH; R₃ = H
 R₁ = F; R₂ = OH; R₃ = H
 15 R₁ = OH; R₂ = OH; R₃ = F

2,5,6 substituiertes N₁-Hexadecylpyrimidinium der Formel

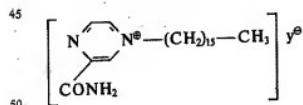


- R₁ = R₂ = R₃ = H
 R₁ = NH₂; R₂ = OH; R₃ = H
 R₁ = NH₂; R₂ = OH; R₃ =
 30 R₁ = OH; R₂ = OH; R₃ = CH₃
 R₁ = OH; R₂ = OH; R₃ = H
 R₁ = F; R₂ = OH; R₃ = H
 R₁ = OH; R₂ = OH; R₃ = F

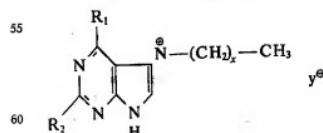
35 4-n-Alkyl-pyrazinium-2-carboxamid der Formel



4-Hexadecylpyrazinium-2-carboxamid der Formel

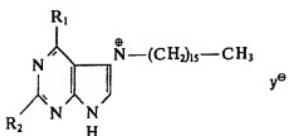


7-n-Alkyl-imidazolium [4,5-d]-pyrimidin der Formel



- R₁ = OH; R₂ = OH
 R₁ = H; R₂ = H
 65 R₁ = F; R₂ = NH₂
 R₁ = F; R₂ = OH
 R₁ = NH₂; R₂ = H
 R₁ = NH₂; R₂ = NH₂

7-Hexadecylimidazolium [4,5-d]pyrimidin der Formel



5

R₁ = OH; R₂ = OH

R₁ = H; R₂ = H

R₁ = F; R₂ = NH₂

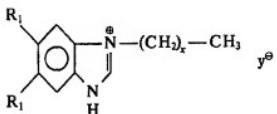
R₁ = F; R₂ = OH

R₁ = NH₂; R₂ = H

R₁ = NH₂; R₂ = NH₂

10

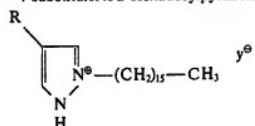
3-n-Alkyl-5,6-substituierte Benzimidazolium-Verbindungen der Formel



20

R₁ = OH

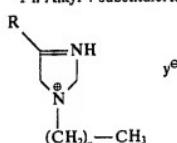
4-substituierte 2-Hexadecylpyrazolium-Verbindungen der Formel



30

R = H; CH₃; OH

1-n-Alkyl-4-substituierte Imidazolium-Verbindungen

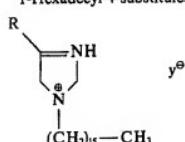


45

R = H; CH₃;

50

1-Hexadecyl-4-substituierte Imidazolium-Verbindungen der Formel



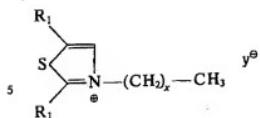
55

R = H; CH₃

60

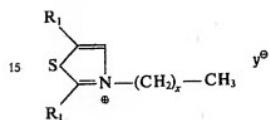
3-n-Alkyl-5,6-substituierte Thiazolium-Verbindungen der Formel

65



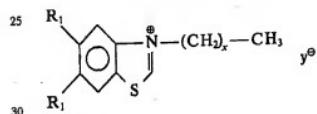
R₁ = H
R₁ = CH₃

10 3-n-Hexadecyl-5,6-substituted Thiazolium-Verbindungen der Formel



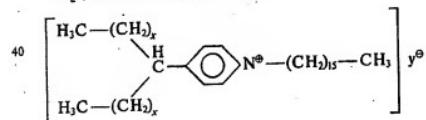
20 R₁ = H
R₁ = CH₃

3-n-Alkyl-5,6-substituted Benzthiazolium-Verbindungen der Formel

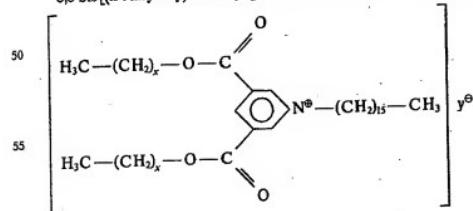


30 R₁ = R₂ = H
R₁ = CH₃
R₁ = R₂ = OH
R₁ = R₂ = CH₃

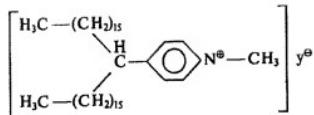
35 4-[1,1-bis n-Alkyl (Niederalkyl)] N-Hexadecylpyridinium-Verbindungen der Formel



45 3,5 bis [(n-Alkoxy)carbonyl] N-Hexadecylpyridinium-Verbindungen der Formel

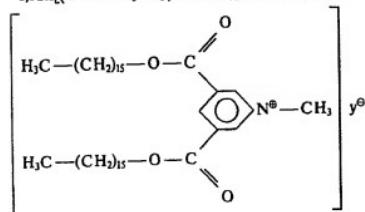


55 60 4-(17-tritriacontyl)-n-methyl-pyridiniumchlorid der Formel



5

3,5bis[(n-hexadecyloxy)carbonyl]-N-methyl-pyridinium-chlorid

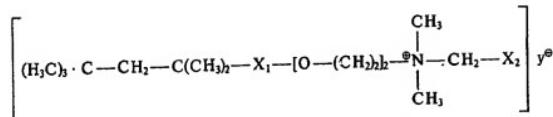


10

15

20

Kationische Tenside der allgemeinen Formel



25

30

wobei

X_1 ein nichtsubstituierter oder in der 4-Stellung oder in der 3,5-Stellung oder in der 1,2,4,5-Stellung substituierter Phenylrest,

35

X_2 ein nichtsubstituierter oder in der 4-Stellung oder in der 3,5-Stellung oder in der 1,2,4,5-Stellung substituierter Phenylrest und

y^{\ominus} die Anionen gemäß dem Patentanspruch 78

40

bedeuten.

Generelles zur Herstellung der $(\text{HET}=\text{N}^{\oplus}-(\text{CH}_2)_x-\text{CH}_3)^{\ominus}\text{Y}^{\oplus}$ -Verbindungen II

Die erfundungsgemäßen kationischen Tenside der allgemeinen Formel II, außer Hexadecylpyridinium-halogenid, sind neu.

45

In dem kationischen Tensid der allgemeinen Formel II ist $\text{HET}=\text{N}^{\oplus}$ vorzugsweise ein substituierter oder nicht substituierter Pyridiniumrest oder ein substituierter oder nicht substituierter Pyridinumrest oder ein substituierter Pyrazin-(4,4-Diazinum)rest oder ein Imidazoliumrest (4,5-d)pyrimidin Rest substituiert oder nicht substituiert, oder ein substituierter oder nicht substituierter Imidazol-Rest oder ein substituierter oder nicht substituierter Pyrazoliumrest, oder ein substituierter oder nicht substituierter Thiazoliumrest oder ein substituierter oder nicht substituierter Benzthiazoliumrest, oder ein substituierter oder nicht substituierter Benz-imidazoliumrest.

50

Diese kationischen Tenside sind dadurch charakterisiert, daß sie eine sehr kleine Micellbildungskonstante (KMK) von ungefähr $1,5 \times 10^{-7}$ Mol haben, sehr stark antimikrobiell, antifungal wirksam sind, keine Polydispersität in Gegenwart von anorganischen Anionen bzw. Potenzierungsgemischen zeigen, und z. T. selbst mikrobielle Stoffwechselprodukte (Antimetabolite) sind, die nicht toxisch für die Wirtzelle sind.

55

Die Ausbildung der salzartigen Struktur dieser Klasse von kationischen Tensiden der Form $(\text{HET}=\text{N}^{\oplus}-(\text{CH}_2)_x-\text{CH}_3)^{\ominus}\text{Y}^{\oplus}$ ist u. a. in der Elektronendichte-Verteilung der heteroaromatischen Kerne bzw. in ihrer Basizität, einschließlich des Einflusses der Substituenten, begründet. Eine notwendige Bedingung, welche zur Ausbildung von quartären Salzen dieser fünf- und sechsgliedrigen heteroaromatischen Klasse führt, besteht darin, daß die Elektronendichte am Stickstoff, welcher quartär wird, nach MO-SCF-Rechnungen einen Betrag von $-0,08$ (z. B. Pyrazin-N₃) bis $-0,15$ (z. B. Imidazon-N₁, Purin-N₇) haben muß. Die Stabilität der einzelnen hier beschriebenen heterozyklischen kationischen Tenside wird außerdem noch durch ihre Symmetrie und Kettenlänge der Alkylkette am quartären Stickstoff bestimmt:

60

65

Im Falle des Imidazols, Benzimidazols z. B. wird durch die Ausbildung des Salzes am quartären Stickstoff N₁ und das freie Elektronenpaar am N₃ und der dadurch bedingten hohen Symmetrie stabilisiert. Ähnliches gilt für das H₉-Tautomere des Purins und seiner symmetrisch angeordneten Substituenten, welche die negativen Ladun-

65

gen am N₁ (-0,124), N₃ (-0,108) und N₉ (-0,149) dergestalt beeinflussen, daß die Quartärnisation am N₉ bevorzugt wird, indem sich die o. g. Reihe N₁→N₃→N₉ umkehrt. Durch die Wahl von geeigneten Lösungsmitteln kann man die Ausbeuten erhöhen. Während für Pyridin-, Pyrimidin- und Imidazolreste symmetrische Effekte am Kern eine wesentliche Rolle spielen, ist z. B. bei Pyrazin der elektronische Effekt in der 2-Stellung bedeutend, jedoch gibt es auch sehr starke induktive Effekte (z. B. 2-Amino-Gruppe), weniger als Mesomere. Dies gilt auch für das Pyrazol.

Die Länge der Alkykette am quartären Stickstoffatom bestimmt nicht nur Schmelzpunkt und Hydrophobizität der später in wässrigen Lösungen gebildeten kationischen Micellen, sondern auch die Ausbeuten nehmen mit zunehmender Kettenlänge ab, während die Reaktionszeiten z. B. in Nitrobenzol oder 2-Ethoxyethanol zunehmen.

Stabile und leicht kristallierbare Verbindungen werden für C₁₂-C₁₈ erhalten, wobei das Gegenion Y[⊖] ausnahmslos Bromid und Chlorid ist. Die anderen Verbindungen können leicht aus Aceton oder Chloroform umkristallisiert werden. Die entsprechenden Jodverbindungen sind temperatur- und licht-empfindlich.

Spezielle Herstellung der (HET=N[⊖]-(CH₂)_x-CH₃) Y[⊖]-Verbindungen

a) Die entsprechenden Verbindungen des Pyridins oder substituierten Pyridins als sechsgliedriger Heterozyklus lassen sich aus entsprechenden Alkylbromiden oder Jodiden in Methanol bei 35°C und Pyridin bzw. substituierten Pyridinen mit einer Ausbeute von 70% herstellen. Die entsprechenden molaren Mengen des Alkybromides, die fast all im Handel erhältlich sind, aber durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) präparativ nachgereinigt werden müssen, werden zunächst in Methanol (10facher Volumenüberschuß gemessen am Pyridin) gelöst, und unter Stickstoff die stöchiometrische Menge Pyridin, das ebenfalls in Methanol gelöst ist, unter Röhren am Rückfluß bei 70°C erhitzt, so daß die Reaktionsausbeute fast quantitativ ist. So ist z. B. die Ausbeute von Hexadecyl-4-hydroxypyridiniumchlorid oder Bromid in Methanol als Lösungsmittel 95%, mit Ethanol 80% und in Ether/Ethanol nur 40%. Dodecylpyridinium-chlorid wird mit einer Ausbeute von fast 70% erhalten. 3,5-Dihydroxy-dodecylpyridinium-bromid bildet sich quantitativ nach der vorhergehenden Vorschrift aus Dodecyl-bromid und 3,5-Dihydroxypyridin in siedendem Chloroform nach 4 Stunden (Schmelzpunkt 180°C).

Reinigung der entsprechenden Pyridiniumverbindungen. — Durch wiederholtes Umkristallisieren aus Gemischen von Methanol/Ether, beginnend mit 40/60 (v/v); 50/50 (v/v) und schließlich 90/10 (v/v) erhält man die gewünschten Produkte mit konstantem Schmelzpunkt, einheitlich Molekulargewicht und spezifischer oberflächenaktiver Eigenschaften (gemessen durch die Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung). Außerdem zeigen diese Verbindungen die vorne geschilderten typischen ¹H-NMR-Signale. Die zahlreichen CH₂-Gruppen und die CH₃-Gruppe erzeugen eine deutlich sichtbare Absorptionschwingung im IR-Spektrum bei 2930 cm⁻¹ und 2850 cm⁻¹ (Methylengruppe) eine mittelschwache Bande bei 2960 cm⁻¹ und eine schwache bei 2870 cm⁻¹, welche der Methylgruppe zugeordnet werden kann. Eine schnelle und quantitative Trennung der n-Alkyl-pyridiniumhalogenide von nicht umgesetzten n-Alkylbromiden und Pyridin wird durch präparative Hochdruckflüssigkeitschromatographie auf einer RP18-Säule mit Hilfe des Elutionsgemisches bestehend aus 60% (v/v) Methanol (Ethanol) und Acetonitril 40% (v/v) isokratisch bei 9,52 atm Säulendruck erreicht (UV-Detektion bei 260 nm).

b) Pyrimidin-Verbindungen

1.) Hexadecylpyrimidinium — bromid, — 0,01 Mol 5-Aminopyrimidin (0,95 g) und Hexadecylbromid, 0,01 Mol (3,05 g) werden in 20 ml Methanol unter Röhren und Stickstoff bei 20°C 24 Stunden in Gegenwart von katalytischen Mengen (0,5 mg) Natriumamid umgesetzt. Das entstandene N₁-Hexadecyl-5-aminopyrimidinium-bromid wird in Aceton bei 76°C gelöst, und nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur kristallisiert das N₁-Hexadecyl-5-aminopyrimidiniumbromid mit Schmelzpunkt 122°C. Ausbeute 35%.

0,01 Mol von diesem N₁-Hexadecyl-5-aminopyrimidiniumbromid (3,20 g) werden im Methanol/Wasser 50/50 (v/v) bei 0°C in Eisbad mit 1 g NaNO₂ und 0,1 ml konzentrierter Bromwasserstoffsäure unter Stickstoff 6 Stunden geführt. Danach wird das Gemisch auf Raumtemperatur gebracht und anschließend bei 80°C am Rückfluß für 2 Stunden unter Stickstoff und Röhren erhitzt. Das entstandene Hexadecyl-pyrimidinium-bromid wird mit 2-Ethoxyethanol extrahiert und bei 10°C zum Auskristallisieren gebracht. Ausbeute 30%, Schmelzpunkt 105°C (Bromid) 189°C (Chlorid).

Präparative Trennung von nicht umgesetzten Produkten kann auch durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie erreicht werden, wie bei den Pyridiniumabkömlingen beschrieben.

2.) In 2,5,6-Stellung substituierte Pyrimidinoverbindungen werden durch Umsetzung in 2-Ethoxyethanol unter Druck im Autoklaven bei 100°C bei einer Reaktionsdauer von 8 Stunden aus den entsprechenden n-Alkylbromiden bzw. Jodiden und den substituierten Pyrimidinverbindungen mit Ausbeuten zwischen 30 und 40% erhalten. Die Umkristallisationen werden für alle substituierten Pyrimidiniumverbindungen aus Chloroform vorgenommen.

Präparative Trennung von nicht umgesetzten Produkten kann wie vorne beschrieben durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie erreicht werden.

3.) N₁-n-Alkyl-Verbindungen des Pyrimidins können durch Umsatz von n-Alkyl-MGX(x = Br, Cl) in guten Ausbeuten mit Pyrimidin oder 2,6,5,6-substituierten Pyrimidinen in Gegenwart von 1,2-Dimethoxyethan und/oder n-Heptan erhalten werden. Es findet kein Heterin oder Additions-Eliminations-oder Eliminations-Additions-Mechanismus statt.

0,01 Mol (1,0 g) 5-Fluor-pyrimidin werden in 1,2-Dimethoxymethan (100 ml) unter Röhren im Dreihalskolben und unter Stickstoff gelöst. Aus einem Tropftrichter läßt man 0,08 Mol (gleiche Größenordnung

wie oben) n-Decylmagnesiumchlorid (oder 0,09 Mol \approx 29,6 g n-Hexadecylmagnesiumbromid), gelöst in 20 ml Heptan bei 20°C langsam zutropfen. Diese Lösung wird auf 40°C gebracht, für 12 Stunden gerührt und nach abgeschlossener Reaktion werden aus einem Tropfrichter 20 ml 50 Gew.% Bromwasserstoffsaure bei konstanter Temperatur zugetropft. Nach 1 Stunde ist das überschüssige Grignard-Reagenz umgesetzt. Es wird auf 0°C abgekühlt und der evtl. noch bestehende Überschuss von Grignard-Reagenz durch Zusatz von Methanol vernichtet und die quartären N₁-Pyrimidiniumbasen durch 2-Ethoxyethanol extrahiert. Die erste Umkristallisation wird aus Chlороform/Methanol bei 0°C durchgeführt, die weiteren Umkristallisationen bei Raumtemperatur.

Schmelzpunkt: 5-Fluor-N₁-decylpyrimidiniumbromid 199°C (Zers.)

Schmelzpunkt: 5-Fluor-hexadecylpyrimidiniumbromid 175°C (Zers.)

c) Herstellung der 7-n-Alkyl-imidazolium 4,5-d pyrimidinderivate (Purin), z. B. 7-Hexadecyl-imidazolium-2,6-dihydroxy[4,5-d] pyrimidinbromid

1,5 g 2,6-Dihydroxy-purin (0,01 Mol) werden in 100 ml Aceton im Vierhalskolben bei 35°C gelöst. Aus zwei Tropfrichtern werden unter Röhren und Stickstoff einmal Triethyl-oxoniumborfluorid ($\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$) in dreifachem Überschuß (5,7 g = 0,03 Mol) gegenüberüber n-Hexadecylbromid (3,3 g, 0,01 Mol), das sich in dem zweiten Tropfrichter befindet, gleichzeitig mit n-Hexadecyl-Br zugetropft. Die Reaktion wird unter stetem Röhren über 6 Stunden bei 40°C gehalten und anschließend 10 Stunden bei 65°C am Rückfluss gekocht. Nach Abschluß der Reaktion setzt man 100 ml Ethanol zu, filtriert die gebildete quartäre Ammoniumbase über einen Glassinterriegel (1G4) ab und kristallisiert aus einem Gemisch bestehend aus 2-Ethoxyethanol/Chlороform, 1 : 1 um. Ausbeute: 0,5 g, Schmelzpunkt: 122°C.

Die Verbindung ist hygroskopisch und bildet ein kristallines Adukt mit zwei Teilen Chlороform.

Die UV-Spektren zeigen die typischen Absorptionseigenschaften der Purinderivate. Desgleichen die ¹H-NMR-Spektren, gemessen in de-Me₂SO₄.

d) Die entsprechenden Benzothiazole- und Benzimidazol-n-Alkyl-Verbindungen, vor allem wenn sie in der 2-Stellung halogeniert sind, bilden sich nach diesem Verfahren mit einer Ausbeute von 50% und sind sehr leicht aus Chlороform umzukristallisieren.

e) Die entsprechenden quartären Salze des Pyrazols lassen sich ebenfalls nach dem Verfahren c) herstellen. Auch kann nach Verfahren b3) durch Einsatz von n-Hexylmagnesiumbromid bzw. n-Alkylmagnesiumchlorid arbeiten, da weder ein Additions-Eliminations- noch ein Eliminations-Additions-Mechanismus abläuft. Die 4-H-Pyrazoliumsalze mit R = CH₃, OH, H bilden sich mit hoher Ausbeute von 60%.

Da der n-Alkylrest sowohl am N₁ wie auch am N₂ oder beides lokalisiert sein kann, ist es notwendig, das Reaktionsprodukt durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie auf eine RP-18-Säule in einem Aceton/Acetonitril-Elutionsgemisch zu trennen wie vorne beschrieben. Dies ist auch notwendig, wenn das entsprechende n-Alkylbromid im Bombenrohr oder Autoklaven mit einem Pyrazolabkömmling bei 100°C in Gegenwart von Piperdin zur Reaktion gebracht werden. Das Verhältnis von Di-N-substituierten zu Mono-N₂-substituierten Pyrazoliumabkömmlingen verhält sich wie 1,5 : 1.

f) Die Imidazolium-Verbindungen, die N₁-substituiert wie auch die N₁, N₂-disubstituierten lassen sich wie die entsprechenden Pyridiniumverbindungen herstellen.

Zur Herstellung der N₁-substituierten Imidazolium-Verbindungen verfährt man wie unter b3) beschrieben. Die Ausbeuten liegen bei 30%. Als geeignetes Reaktionsmedium empfiehlt sich Aceton.

g) Die Quartärisation des Pyrazins am N₄, wenn in 2-Stellung substituiert ist, erfolgt mit 50%iger Ausbeute, wenn in 2-Stellung z. B. ein Chlor oder eine Carboxamid (Carbamoyl-) Gruppe angesiedelt ist. Wenn gemäß Vorschrift b1) verfahren wird, erhält man Ausbeuten von 20–30% je nach Größe des Alkylrestes. Verfährt man nach der bekannten Herstellung von Pyridiniumverbindungen (a) erhöhen sich die Ausbeuten auf 50%.

Wie gewöhnlich und vorne ausgeführt bestimmt die (CH₂)_x-Kette mit x = 10–20 die Größe und die KMK in wäßrigen Lösungen. Die gebildete Größe, Form und Molekulargewichtsverteilung der Micelle in wäßriger Lösung bei pH < 7,0 wird nach der Natur des Gegenions Y[⊖] bestimmt.

Die kovalent gebundenen pharmazeutischen Wirkstoffe können z. B. auf 9-β-Arabino-1,4-adenin, 5-Fluorcytosin, Acaturidin, 6-Mercaptourin oder Thioguanin ausgedehnt werden. Hierzu gehören auch die Nukleoside bzw. Nukleotide der Thymidin-Reihe, die das Wachstum von neoplastischen Tumoren hemmen, u. a. durch Inhibition der DNS-Synthese. Auch die antivirale Stoffe der 1,3,5-Triazine, z. B. das 2-Acetamido-4-morphino-1,3,5-Triazin, welches virusstatische Eigenschaften gegen Herpes zoster besitzt, sind zu nennen.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabelle 2

Charakteristische Eigenschaften der N⁰-Tenside der allgemeinen Formel HET N⁰=(CH₂)_k-CH₃ Y⁰

Nr.	HET N ⁰ =(CH ₂) _k -CH ₃	Y ⁰	Analyse (%) gefunden				N	Y	KMK x 10 ⁻⁶ M
			Fp °C	C	H				
1.	Hexadecyl-4-Hydroxy-pyridinium	Br · 1/2 H ₂ O	85	59,86	10,94	4,37	24,83	0,95	
2.	Dodecyl-pyridinium	Cl · H ₂ O	73	71,46	11,20	4,90			1,52
3.	2-Hydroxy,6-amino-hexadecyl-pyrimidinium	Cl	155	61,45	18,69	10,76	9,10		2,00
4.	Hexadecyl-pyrimidinium	Br	105	62,02	10,09	7,25			2,50
5.	2,6-Dihydroxy,5-Fluor,hexadecyl-pyrimidinium	Cl · 2 H ₂ O	172	61,13	22,68	7,14	9,05		0,85
6.	2-Hydroxy,5-methyl,6-amino-hexadecyl-pyrimidinium	Br	192	56,18	16,67	9,36			1,00
7.	Dodecyl-pyrimidinium	Cl	85	64,79	13,78	9,45			1,20
8.	2,6-Dihydroxy-dodecyl-pyrimidinium	Br	70	53,07	17,12	7,75	22,06		1,90
9.	2-Carboxamid-4-hexadecyl-1,4-diazinium	Cl	195 (Zers.)	71,30	6,77	11,89			0,30
10.	7-Hexadecylimidazolium-2,6-dihydroxy[4,5-d]pyrimidin	Cl · 1 H ₂ O	112	60,80	17,13	13,51			0,50
11.	7-Hexadecylimidazolium-2,6-diamino-[4,5-d]pyrimidin	Br · 1/2 H ₂ O	170 (Zers.)	55,17	8,93	18,41	17,49		1,30
12.	3-Hexadecylbenzimidazolium	Cl · H ₂ O	100	72,53	10,80	7,35			6,70
13.	4-Methyl-2-hexadecyl-pyrazolium	Cl	172	69,67	11,89	8,14			0,70
14.	5-Methyl-1-hexadecylimidazolium	Cl	142	69,69	11,89	8,12			3,90
15.	3-Hexadecylthiazolium	Br · 2 H ₂ O	155	58,20	17,83	3,59			0,91
16.	2,5-Dimethyl-3-hexadecyl-thiazolium	Br · 1 H ₂ O	170 (Zers.)	57,15	20,50	3,34	19,01	15,00	
17.	3-Hexadecyl-6-methyl-benzimidazolium	Cl · 2 H ₂ O	119	69,81	14,13	7,09			17,00
18.	3-Dodecyl-6-methyl-benzimidazolium	Br · 1 H ₂ O	98 (Zers.)	59,40	12,52	7,29			7,30
19.	3-Hexadecyl-5,6-dihydroxy-benzthiazolium	Cl · 2 H ₂ O	70	60,60	28,54	3,07	7,79		7,90
20.	3-Dodecyl-benzthiazolium	Br · 1 H ₂ O	90	70,20	14,57	4,31			10,90

Tabelle 3

Ausbeuten und hydrodynamischer Radius von N-Tensiden der Formel HET = N-(CH₂)_x-CH₃ und Benzethonium Abkömmlinge in Abhängigkeit von γ_{eff}

5

Nr.	Tensid	Gegenion γ _{eff}	<R _H > (Å)	Ausbeute (%)	
1	N-Cetyl-4-methyl-imidazolinium	Br [⊖]	140,0	10	
		Cl [⊖]	70,0		
		NO ₃ [⊖]	20,0		
2	N-Hexadecyl-4-cetyl-imidazolinium	Cl [⊖]	100	40	
		HSO ₄ ⁻	150		15
3	N-Hexadecyl-5-carboxamid-pyridinium	Br [⊖]	120,0	60	
		Cl [⊖]	55,0		
		Fumarat	70,0		
		Maleat	120,0		
4	8-Ketohexadecylpyridinium	Cl [⊖]	50,5	20	
		Br [⊖]	140,0		
		NO ₃ [⊖]	170,0		
5	Methyl-3-stearylxy-propyl-pyridinium	Cl [⊖]	140,0	60	
		Salizylat	1000,0	(60-80 °C) (20,25°C)	25
6	Cetyl-2,3-dihydroxy-propyl-hexadecyl-pyridinium	Cl [⊖]	150,0	20	
		Br [⊖]	180,4		
		OH [⊖]	210,4		
		Maleat	120,0		30
7	3,5-bis[n-hexadecyloxy-carbonyl]-N-methyl-pyridinium	Salizylat	1000	60	
		Fumarat	2500		
		Cl [⊖]	350		
8	a) 2,4-Dihydroxy-5-methyl-hexadecyl-pyridinium b) 2,4-Dihydroxy-5-Fluor-hexadecyl-pyridinium	Cl [⊖]	1000	30	
		Br [⊖]	1500		
		Br [⊖]	210		
		Cl [⊖]	150		
9	a) 2-Carboxamid-3-hexadecyl-1,4-pyridinium b) 2-carboxamid-3-dodecyl-1,4-pyridinium	Cl [⊖]	220	40	
		NO ₃ [⊖]	440		
		NO ₃ [⊖]	366		
		Fumarat	750		
10	3-[Dimethylamino]-carboxyl]oxy]-1-hexadecyl-pyridinium	Cl [⊖]	450	45	
		Fumarat	700		
		Br [⊖]	1000		
11	3-hexadecyl-benzimidazolinium	Cl [⊖]	300	50	
		Maleat	1500		
		Fumarat	250		
		NO ₃ [⊖]	500		
		SO ₄ ²⁻	350		
12	Benzyldimethyl-[2-[2-(p-1,1,3,3-tetramethylbutyl-p,p'-dimethyl-phenoxy)ethoxy]ethyl]ammonium	Cl [⊖]	150	55	
		Br [⊖]	3000		
		NO ₃ [⊖]	150		
		Maleat	3000		
		Fumarat	2500		
		Salizylat	3000		

60

Die folgende Abb. 6 zeigt die Varianz des hydrodynamischen Radius von Benzethonium-Chlorid und N-Hexadecyl-4-cetyl-imidazolinium-salicylat in Abhängigkeit des hydrodynamischen Radius nach verschiedenen ultrashallbehandelten Zeiten in Minuten, gemessen durch inelastische Laser-Lichtstreuung.

Weitere vorzugsweise Ausführungsformen der Erfundung

65

Während der Gesamtbereich der kritischen Micellbildungskonzentration (KMK) im Bereich von $1,0 \cdot 10^{-7}$ bis $1,5 \cdot 10^{-4}$ Mol/Liter liegt, liegt die KMK vorzugsweise im Bereich von 1,0 bis $8,5 \cdot 10^{-7}$ /Liter.

Vorzugsweise ist das kationische Tensid mit dem einwertigen Anion in einer Menge von 0,05 bis 0,1 Gew.% bezogen auf die gesamte pharmazeutische Zubereitung, enthalten.

Besonders gute Ergebnisse werden erzielt, wenn das kationische Tensid mit dem einwertigen Anion in einer Menge von 0,08–0,1 Gew.%, bezogen auf die gesamte pharmazeutische Zubereitung, enthalten ist.

5 Vorzugsweise ist der hydrophobe pharmazeutische Wirkstoff in einer Menge von 0,06–0,05 Gew.%, bezogen auf die gesamte pharmazeutische Zubereitung, enthalten.

Besonders gute Ergebnisse werden erzielt, wenn der hydrophobe pharmazeutische Wirkstoff in einer Menge von 0,001–0,005 Gew.%, bezogen auf die gesamte pharmazeutische Zubereitung, enthalten ist.

10 Vorzugsweise Lösungsmittel sind Wasser oder Wasser + Glycerin oder Wasser + Glycerin + Ethanol.

Vorzugsweise ist das einwertige Anion ein monobasischer oder dibasischer Fettsäurerest.

Vorzugsweise ist das einwertige Anion Acetat, Propionat, Fumarat, Maleat, Succinat, Aspartat oder Glutamat.

15 Vorzugsweise ist das einwertige Anion ein Zuckerrest.

Vorzugsweise ist das einwertige Anion Glukonat, Galacturonat oder Alginat.

Vorzugsweise ist das einwertige Anion Chlorid, Bromid, Jodid oder Hydrogensulfat.

20 Vorzugsweise ist der hydrophobe pharmazeutische Wirkstoff ein antimikrobieller Wirkstoff oder ein antifungaler Wirkstoff oder ein antiproliferative Wirkstoff oder ein antiviraler Wirkstoff.

Vorzugsweise ist der hydrophobe pharmazeutische Wirkstoff eine anorganische Verbindung der Elemente Zink oder Quecksilber oder Wolfram und/oder Antimon. Vorzugsweise ist dabei die anorganische Verbindung $ZnSO_4$ oder ZnO oder $Hg(CN)_2$ oder $(NH_4)_2[NaW_{21}Sb_9O_{61}]$, oder auch ein Alkali- oder Erdalkalischwefel oder ein Phosphorsäure $ROP(O)MC_2$ oder auch ein N-Phosphonoacetyl-l-aspartat.

25 Vorzugsweise ist der hydrophobe pharmazeutische Wirkstoff ein Antibiotikum oder ein antiviraler Wirkstoff oder ein antifungaler Wirkstoff oder ein antineoplastischer Wirkstoff.

Vorzugsweise ist das Lösungsmittel Wasser und/oder Ethanol und/oder Glycerin. Vorzugsweise ist das Lösungsmittel Wasser und/oder Ethanol und/oder Dimethylsulfoxid.

30 Währer der pH-Wert des Lösungsmittels jedenfalls ≤ 7 sein muß, ist der vorzugsweise pH-Wert des Lösungsmittels = 5 bzw. in der Nähe von 5.

Die pharmazeutische Zubereitung kann erfundungsgemäß im wesentlichen dadurch hergestellt werden, daß zunächst in einem Reaktionsgefäß das Lösungsmittel vorgelegt wird, dann das kationische Tensid unter Röhren bei Zimmertemperatur zugegeben wird, dann zur entstandenen isotropen micellaren Lösung der hydrophobe pharmazeutische Wirkstoff unter Röhren bei Zimmertemperatur zugegeben wird und zu dessen vollständiger Lösung weitergeführt wird.

Besonders günstige Ergebnisse werden mit den kationischen Tensiden der allgemeinen Formel II erzielt, wenn $x = 14$ ist, d. h., wenn die Alkylkette 15 C-Atome aufweist.

Diese geradkettigen C_{15} -Abkömmlinge der N-Tenside zeichnen sich insbesondere aus durch eine einfache chemische Herstellung. Außerdem haben sie überraschenderweise die niedrigste KMK (diese liegt ca. bei $2,5 \cdot 10^{-7}$ Mol/Liter). Sie sind weiterhin durch Y^{\ominus} sehr leicht zu steuern (Form, Molekulargewichtsverteilung, Polydispersität). Außerdem sind sie variabel aufgrund ihrer Größe der Alkylkette und daher bezüglich Aufnahmeder pharmazeutischen Wirkstoffe. Schließlich zeichnen sie sich durch leichte Kristallisierbarkeit aus.

Wie bereits erwähnt, ist der Rest Hexadecylpyridinium an sich (als reine chemische Verbindung) bekannt. 40 Nicht bekannt ist der erfundungsgemäße Einfluß des zugehörigen Anions (Y^{\ominus}) auf die Micellengröße und die Form der Micelle. Im Hinblick auf den anmeldungsgemäß beanspruchten unabhängigen Stoffschutz für alle offenbarten neuen Verbindungen wird deshalb in folgenden ein Oberbegriff offenbart, der vorzugsweise erfundungsgemäß neue Verbindungen umfaßt. Dieser Oberbegriff lautet "soelektronische heterozyklische Stickstoffbasen mit 5- oder 6-Ringen, enthaltend entweder 2 N-Atome in 1,2-Stellung bzw. 1,3-Stellung bzw. 1,4-Stellung oder ein S-Atom in 1-Stellung mit einem N-Atom in 3-Stellung".

45

Herstellungsverfahren für die pharmazeutische Zubereitung

Generelles zur Herstellung der wäßrigen Phase

50 Um vorzugsweise eine monodisperse, homogene und isotrope wäßrige Lösung der N^{\oplus} -Tenside sowohl in Hinsicht auf Form (sphärisch, oval, langgestreckt) und Größe als auch auf Molekulargewichtsverteilung zu erreichen, müssen die angeführten Lösungen einschließlich ihrer eingeschlossenen hydrophoben pharmazeutischen Wirkstoffe

55 a. ultraschallbehandelt werden, z. B. bei 100 Watt, eine Minute, eventuell anschließend dann durch b. durch Säulenchromatographie, z. B. auf einer Agarose A 0,5 m, Sepharose 2 B, Sephadex G 200, DEAE-Sepharose C1-6B bei pH 6,0 oder auf einem Ultragel AcA44 (pH 6,0–6,5) oder Bio-Gel 1,5 m bei pH ≤ 7 , 70 nachgereinigt; oder

60 c. auf einem linearen Dichtegradienten, z. B. von 1–30 Gew.-% Subrose, in einer präparativen Ultrazentrifuge in einem SW-27-Rotor bei 25 000 UpM für 12 Stunden zentrifugiert werden. Bei Anwendung einer Zonal-Zentrifugation bei gleichem Gradienten (20°C) können bei 10 000 UpM große Mengen von homogenen Populationen von Micellen und Vesikeln zentrifugiert werden.

65 d. DEAE-Zellulose-Säulenchromatographie bei pH 5,0–6,5 (pH ≤ 7), z. B. durch einen Phosphatgradienten (linear von 0,01M KH_2PO_4 /0,01M K_2HPO_4 , pH 6,5 bis zu 0,05M KH_2PO_4 /0,05M K_2HPO_4 im totalen Elutions-Volumen von 1000 ml) gereinigt werden, bis die entsprechende, gewünschte Population von Micellen bzw. Vesikeln erhalten werden ist.

So ist es möglich, die gewünschten homogenen Populationen von Micellen oder Viskeln einschließlich ihrer eingeschlossenen pharmazeutischen Wirkstoffe, in Form von wiederholbaren konstanten Molekulargewichten und geometrischen Formen zu erhalten. Dies ermöglicht Monomere der Tenside von den Micellen als auch von nicht eingeschlossenen pharmazeutischen Wirkstoffen quantitativ zu trennen.

5

Herstellung der homogenen, micellaren Lösung in wäßriger Phase

Die wäßrige Phase kann reines Wasser sein. In der Regel wird jedoch eine wäßrige Lösung eines Elektrolyten gewählt. Zum Beispiel kann eine wäßrige Lösung aus NaCl oder CaCl₂ (MgCl₂) verwendet werden. Zusätzlich können aktive pharmazeutische Wirkstoffe von genannter Art eingeführt werden, die dann micellar gelöst werden und auch eventuell unter Beschallung.

10

Die meisten Verfahren sind auf eine Einkapselung hydrophiler Wirkstoffe beschränkt. Mit der vorliegenden Erfindung ist es möglich, hydrophobe z. B. lipophile anorganische (Hg(CN)₂)_n und organische Wirkstoffe (Ampotericin B) micellar einzuschließen. Auch können hydrophile Anionen, die pharmazeutische Bedeutung haben, z. B. Salizylat, je nach Natur des N-Tensides (insbesondere der Formel II) an der externen Oberfläche der Micelle eingeschlossen werden.

15

Die Erfindung kann dazu verwendet werden, um entweder hydrophile oder lipophile Substanzen oder auch beide Substanzen einzuschließen. Im Falle von hydrophoben Wirkstoffen werden diese dann zusammen mit dem N-Tensid der Formel I und II in einem Glycerin/Ethanol-Gemisch, bestehend aus 15 Gew.-% Glycerin, 15 Gew.-% Ethanol und 70 Gew.-% Wasser oder 50 Gew.-% Ethanol und 50 Gew.-% Wasser gelöst, eventuell geschüttelt bzw. ultrschallbehandelt und anschließend auf die wäßrige Phase mit einem Gehalt von Glycerin/Ethanol von maximal 15 g Glycerin, 5 g Ethanol in 100 g Wasser verdünnt. Anschließende Gel-Permeationschromatographie oder préparative HPLC können ungewünschtes Material entfernen und eine homogene, isotrope Lösung liefern. Während hydrophobe Substanzen vornehmlich über eine organische Phase (50%) und anschließende Verdünnung (Wasser) hergestellt werden, werden hydrophile pharmazeutische Wirkstoffe vorzugsweise in der wäßrigen Flüssigkeit eingesetzt, die zur Dispergierung der micellaren Lösung benutzt werden. Im Bedarfsfalle können jegliche nicht aufgenommene, aktive Wirkstoffe aus der Dispersion unter Anwendung bekannter Techniken, wie z. B. Dialysieren, Zentrifugieren, Gel-Permeationschromatographie entfernt werden.

20

Die Form und Größe, als auch der Hydratationsgrad der micellaren Lösungen der N-Tenside ist u. a. abhängig von Y^θ , weniger von der Struktur des Heterozyklus, wohl aber von der hydrophoben Kettenlänge (CH_2). So können z. B. in Gegenwart von Br⁻ oder Salizylat⁻ große stäbchenförmige Micellen von Hexadecylpyridinium erhalten werden von einer Größenordnung von $L = 10\,000 \text{ \AA}$ und einem Durchmesser von $100\text{--}500 \text{ \AA}$, während man in Gegenwart von Chlorid Micellen der Größenordnung von $50\text{--}100 \text{ \AA}$ in wäßriger Lösung erhält. In diesem Falle gibt die Form und Größe der Micelle die Konzentration des zu verkapselfenden (micellar) Wirkstoffes an und gestaltet sich somit umgekehrt wie bei Liposomen.

25

Der Vorteil der Erfindung gegenüber der Verkapselung bei Liposomen liegt

30

1. in der Dichtigkeit dieser N-Tenside, welche den micellar gebundenen pharmazeutischen Wirkstoff aufgrund der vorne aufgeführten Kräfte nicht freilassen kann und

35

2. der Steuerung der Form und Größe der Micellen durch y^θ , damit Steuerung der Aufnahmekapazität an hydrophoben bzw. hydrophilen Wirkstoffen, ohne großen tiefgreifenden Einfluß des Heterozyklus auf die KMK.

40

Die erfolgte Bildung der kleinen und großen Micellen der N-Tenside in wäßriger Phase lassen sich anhand von physikalischen Meßmethoden nachweisen, z. B. mit gefriergetrockneten Proben ("freeze fracture") im Elektronenmikroskop oder durch Röntgenkleinwinkel-Streuung, durch dynamische Lichtstreuung, durch Kernresonanzspektroskopie (¹H, ¹³C und ³¹P), als auch durch Transmissionselektronenmikroskopie. Abb. 2 und 3 zeigen z. B. elektronenmikroskopische Aufnahmen von micellar eingeschlossenem Hg(CN)₂ in Hexadecylpyridinium- und Benzethoniumchlorid.

45

Im Kernresonanzspektrum ergeben sich scharfe Signale mit schwacher Linienbreite, welche einen Hinweis auf die Bildung von Micellen mit einem Durchmesser kleiner als 600 Å liefert. Scharfe Signale bei $\delta \approx 0,89 \text{ ppm}$ ($-\text{CH}_3$), $\delta \approx 1,28 \text{ ppm}$ ($-\text{CH}_2-$) und $\delta \approx 3,23 \text{ ppm}$ ($-\text{N}-(\text{CH}_2)_2$) sind z. B. für die Micellen der N-Tenside der allgemeinen Formel I und II charakteristisch. Für eingeschlossene Wirkstoffe in diesen Micellen der N-Tenside ist ein Methylenignal bei $\delta \approx 0,87\text{--}0,89 \text{ ppm}$ charakteristisch, das jedoch in einem Triplet aufgespalten ist und eine wesentlich geringere Linienbreite hat als das Methylenignal, das als Singlett vorkommt bei $\delta = 0,89 \text{ ppm}$, welches allerdings nur von der Micelle herführt.

50

Diese wäßrigen Phasen, welche die erfundsgemäß erhaltenen Micellen mit eingeschlossenen Wirkstoffen enthalten, sind Verarbeitungssysteme, die sich gegebenenfalls nach Konzentrierung, z. B. durch Ultrafiltration, Ultrazentrifugation oder Lyophilisieren mit anschließendem Auflösen in einer wäßrigen Phase, für die orale (p.o.) oder topische Verarbeitung eignen.

55

Bei oraler Verarbeitung können die micellar gebundenen pharmazeutischen Wirkstoffe der N-Tenside der wäßrigen Phase mit pharmazeutisch unbedenklichen Verdünnungsmitteln oder Träger oder mit üblichen Zusätzen, z. B. Farbstoffen oder Geschmackstoffen, vermischt und als Sirup oder in Form von Kapseln verarbeitet werden.

60

So besteht eine homogene isotrope micellare wäßrige Lösung vorzugsweise aus einem N-Tensid der Formel II und I mit einem antiviralen Wirkstoff, insbesondere mit Hg(CN)₂, oder ZnSO₄, ZnEDTA, Idoxuridin, 5-Ethyl-2'-desoxyuridin oder Trifluorothymidin, Amantadin, Rimantadin (α -Methyl-adamantan) und Viderabin (9- β -Araino(1,4)-adenin) und Ribavirin (1- β -Ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamid) als auch mit 2,6-Di-amini-kuban

65

1,1':3,3'-Bis-cyclobutan oder einfach substituierte 2,6-di-amino-Verbindungen (CF_3 , Cl, OCH_3) in Gegenwart oder Abwesenheit von Glycerin/Ethanol dispergiert (20°C ; Ionenstärke < 0,2 M).

Eine homogene, isotrope micellare wäßrige Lösung besteht aus einem N-Tensid der Formel II und/oder Formel I vorzugsweise mit einem antifungalen Wirkstoff, vorzugsweise mit 5-Fluorcytosin, Clotrimazol, Econazol, Miconazol oder Oxyconazol (Z-Form) als auch mit Amphotericin B, Nystatin und $\text{ZnO} \cdot \text{EDTA}$ als anorganischer antifungaler Wirkstoff, sowie $\text{Hg}(\text{CN})_4$, $\text{Hg}(\text{CN})_2$ liegt hier als Polymer vor, wobei das Dimere das zugrundeliegende Bauprinzip ist (in wäßriger Lösung) dispergiert.

Eine homogene, isotrope wäßrige Lösung besteht aus einem N-Tensid der Formel I und/oder der Formel II vorzugsweise mit einem antineoplastischen Wirkstoff, insbesondere 5-Fluorcyanid, $\text{Hg}(\text{CN})_4 \cdot 4$ (Ascorbat oder Acetylacetona), Azauridin, Cytarabin, Azarabin, 6-Merkaptopurin, Desoxycoformycin, Azathioprin, Thioguanin, Vinblastin, Vincristin, Daunorubicin, Doxorubicin in Gegenwart oder Abwesenheit von Glycerin/Ethanol dispergiert.

Eine homogene, isotrope wäßrige Lösung besteht aus einem N-Tensid vornehmlich der Formel II oder der Formel I vorzugsweise mit Aminoglykoside wie z. B. Canamycin, Gentamycin, Neomycin etc. oder Tetraziklinen, Chloramphenicol oder Erythromycin als bakteriostatische (grampositive) oder Clindamycin (gegen nicht sporenbildende anaerobe Bakterien) oder Rifampicin als bakteriziden, als auch Bacitracin, Tyrotricin und Polymyxine in Gegenwart oder Abwesenheit von Glycerol/Ethanol dispergiert.

Die homogene Mischung kann auch anschließend in Gelen auf der Basis von Alginat, Hydrogelstrukturen wie z. B. Sephadex Agarose, Propyl-zellulose, Propyl-hydroxy-zellulose, in Gegenwart von DMSO, Glycerol dispergiert werden, wobei die pharmazeutischen Wirkstoffe micellar bei den gewünschten Konzentrationen enthalten sind.

Man dispergiert z. B. durch Schütteln, Röhren der wäßrigen Phase oder durch Ultraschallbehandlung, welche die zuvor hergestellte homogene isotrope Mischung enthält. Die Bildung der micellaren Strukturen mit den eingeschlossenen Wirkstoffen, $\text{pH} \leq 7,0$, 20°C , findet spontan, d. h. ohne große zusätzliche Energiezufluhr von außen und mit großer Geschwindigkeit statt. Die Konzentration an N-Tensid der Formel I und II und Einschlußverbindung kann erhöht werden, wenn die KMK um mindestens das Zehnfache überschritten wird in der wäßrigen Phase bei konstantem chemischen Potential und Temperatur.

Die KMK ist eine variable Größe für die Menge der Monomeren der N-Tenside, welche man in einem bestimmten Volumen Wasser unter Verwendung von pH-Schwankungen $\leq 7,0$ lösen kann. Die KMK, die erfahrungsgemäß nicht sehr abhängig ist von der Natur des Gegenions, welches nur die Form bestimmt, da weit oberhalb der KMK gearbeitet wird, kann durch elektrochemische Verfahren (Leitfähigkeit, Potentiometrie) durch Messung der Überführungszellen im Zusammenhang mit den Gegenionen, der Oberflächenspannung, Dampfdruckerniedrigung, Gefrierpunktterniedrigung und osmotischer Druck, Messung der Dichte, des Brechungsindex, der elastischen und unelastischen Lichtstreuung (Diffusionskoeffizienten, Stokes' Radius) und der Viskosität, sowie durch Gelfiltration und Röntgenkleinwinkel-Streuungsmessungen bestimmt werden. Nanoskop-Fluoreszenz als auch die Messung der Fluoreszenzpolarisierung lassen zusätzlich Bestimmungen der Lage der eingeschlossenen pharmazeutischen Wirkstoffe durch N-Tenside der Formel I und II zu, z. B. durch ZnEDTA oder $\text{Hg}(\text{CN})_2$ als Quencher und Amphotericin B als Verstärker. Positronium-Vernichtungs-Messungen an diesen beschriebenen micellaren Lösungen mit den eingeschlossenen Wirkstoffen lassen ebenfalls Aussagen über die Menge (Konzentration) des eingeschlossenen pharmazeutischen Wirkstoffes in Abhängigkeit von der Natur und Konzentration von ϑ zu.

Wäßrige Phasen mit einem pH-Wert $> 7,0$ werden nach der Dispersion zentrifugiert. Die Neutralisation auf $\text{pH} \leq 7,0$ ist notwendig, um eine Zerstörung des Heterozyklus in Formel II als auch des Wirkstoffes und/oder der Micellen unter basischen Bedingungen zu verhindern. Physiologisch gängige und verträgliche Säuren sind z. B. verdünnte wäßrige Mineralsäuren und Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphatsäure oder organische Säure, z. B. Niederalkansäuren wie Essigsäure oder Propionsäure. Meistens reagieren die wäßrigen Phasen der kationischen N-Tenside der Formel I und II sauer bis neutral, können aber auch durch Sörensen-Puffer oder organische Inertpuffer, wie z. B. HEPES, MOPS oder MES auf pH-Werte zwischen 3 und 7,0 genau eingestellt werden.

Herstellung der homogenen, micellaren Lösung in nichtwässrigen Phasen

Die Auswahl der betreffenden Lösungsmittel ist von der Löslichkeit des betreffenden pharmazeutischen Wirkstoffes darin abhängig. Geeignete Lösungsmittel sind z. B. Methylchlorid, Chloroform, Alkohole, z. B. Methanol, Ethanol und Propanol, Niederalkancarbonsäureester, (Essigsäure-Ethylester), Ether oder Mischungen dieser Lösungsmittel. Nach Herstellen der micellaren Lösung und Zugabe des pharmazeutischen Wirkstoffes, gelöst im organischen Lösungsmittel, wird das organische Lösungsmittel entweder durch die vorne erwähnten Verfahren a.–d. oder durch Abblasen mit Inertgas, z. B. Helium oder Stickstoff, entfernt.

Beispiel 1

Man löst 10 mg Hexadecylypyridinium-chlorid in 100 ml einer Wasser/Ethanol-Mischung (85 : 15; w/w) bei 25°C unter Röhren und addiert 10 ml Glycerol. Der pH-Wert sollte um 6,5 sein, kann jedoch mit HCl auf diesen oder einen anderen pH-Wert (= 7,0) eingestellt werden. Diese Lösung wird dann auf $20 \pm 0,01^\circ\text{C}$ abgekühlt, anschließend ultraschallbehandelt (Bronson-Sonifer, Mass., U. S. A.) für zwei Minuten bei 10 Watt. Die Bildung der Micellen wird durch Messung des Diffusionskoeffizienten mittels inelastischer Lichtstreuung bestimmt und dann nach der Beziehung

$$T = t^\circ + 273$$

$$(1) D_{20,w}^0 = \frac{k_B \cdot T}{6 \pi \eta_0 \cdot R_H}$$

η_0 = Viskosität des Lösungsmittels
 k_B = Boltzmann-Konstante
 $D_{20,w}^0$ = Diffusionskonstante

5

der Stokes' RADIUS (R_H) berechnet. In Gegenwart von Cl^- als Y^- sollte er aber nicht größer als 50 Å, von Br^- nicht größer als 1000 Å sein. Zur Bildung von Mikromulsionen von Micellen bestimmter Größe dispergiert man bei Raumtemperatur (20°C) einen filmartigen Rückstand, den man durch Eindampfen der oben genannten Lösung im Rotationsverdampfer erhält, in 1/10 des ursprünglichen Volumens durch 10minütiges Schütteln. Man erhält eine leicht opalierende, wässrige Lösung. Zum Einschluß eines pharmazeutischen Wirkstoffes, z. B. 5-Fluorurazil, Cytarabin oder Idoxuridin können diese in Wasser schwerlöslichen Substanzen direkt, d. h. in fester Form oder als wässrige Suspension eingegeben werden. So gibt man z. B. Trifluoruridin, 1,0–3,0 mg, bei 20°C unter Umrühren entweder als Mikromulsion (Suspension) oder zur wässrigen micellaren Lösung der quartären Ammoniumbase direkt zu. – Eine quantitative Dosierung dieser genannten Nukleosid- und Adenin-nukleosid-Verbindungen kann auch durch Dialyse erreicht werden:

Die micellare Lösung der vorne genannten Konzentration (gepuffert, ungepuffert, $\text{pH} \approx 6,0$, Ionenstärke variabel, $T = 23^\circ\text{K}$) wird in einen Dialyseschläuch (Fa. Servant oder Pharmacial) gefüllt, verschlossen und unter stetem Rühren bei Raumtemperatur gegen eine eingestellte Lösung von $\text{pH} \leq 7,0$, die das vorne genannte Pyridin- oder/und Adenin-Nukleosid bestimmter Konzentration enthält, für 2 Std. dialysiert. Die Abnahme der Extinktion bei 260 nm mit der Zeit der Dialyse erlaubt die Kontrolle des micellaren Einbaues der vorne genannten Wirkstoffe in den hydrophoben Kern des Hexadecylpyridinium-chlorides (Tab. 1).

10

15

20

25

Tabelle 1: (20°C , $\text{pH } 5,5$)

Experiment	R_H Å (± 50 Å)	Konzentration Trifluoruridine mg/100 ml	Iodoxuridin mg/100 ml	Ausbeute (%)	
1	45,0	5	7,5	95	30
2	45,0	7,5	10,5	95	
3	50,5	10,0	12,5	94	
4	60,0	12,0	15,0	96	
5	60,0	15,0	17,0	96	
6	65,0	17,0	20,0	96	
7	71,5	20,0	21,5	100	
8	75,0	25,0	23,0	100	
9	75,0	30,0	24,0	100	
10	78,0	50,0	30,0	100	

Die erfolgte Bildung von kleinen micellaren Gebilden in der vorne genannten Lösung ist im NMR-Spektrum durch die Signale $\delta = 1,25$ (Methylen), $\delta = 0,86$ (Methyl) erkennbar. Durch Inkorporation der vorne genannten pharmazeutischen Wirkstoffe findet je nach Absättigung im hydrophoben Kern eine Verschiebung von $\delta = 1,25$ (Methylen) statt, jedoch nicht von $\delta = 0,86$ (Methyl).

45

Die Größe der Micellen kann durch inelastische Lichtstreuung nach Formel (1) leicht bestimmt werden (Tabelle 1). Die Größe, einschließlich der Form und zur Erhaltung einer homogenen und monodispersen Lösung kann auch durch HPLC-Chromatographie, Gelpermigration- und Agarose-Chromatographie erreicht werden (Abb. 7).

50

Eine Konzentration der so hergestellten Micellen kann durch Druckdialyse erreicht werden mittels Fiberglas-Partikeln definierter Porengröße. So ist es möglich, nicht nur eine definierte Konzentration an pharmazeutischem Wirkstoff vorzunehmen, sondern auch die Micellengröße, Aggregationsrate, Hydratation (Solvatation) konstant zu halten, da keine Fusion der Micellen ("intermicellar growth") eintritt. Das heißt, die Zahl der Micellen pro Volumeneinheit mit ihrem eingeschlossenen pharmazeutischen Wirkstoff nimmt zu (Konzentration hydro-dynamischer Partikeln mit gleichem Molekulargewicht), nicht die Aggregationsrate, noch die Zahl der eventuell vorliegenden Monomeren, die durch Ultrafiltration abgetrennt werden.

55

Beispiel 2

60

Analog Beispiel 1 löst man pro Versuch 15 mg Benzethoniumchlorid in 150 g Wasser/Ethanol (85/15; w/w) bei 25°C unter Röhren und addiert 0,5 ml Glycerin. Der pH-Wert ist normalerweise zwischen 4,8 und 5,5. Um eine klare, nicht opalierende Lösung zu erhalten, wird diese Lösung bei 25°C für zwei Minuten bei 20 Watt ultraschallbehandelt. Die Bildung der Micellen definierter Größe ist nach Abkühlen auf 20°C nach fünf Minuten abgeschlossen. Zur Inkorporation der vorne genannten antiviralen Wirkstoffen, z. B. Trifluoruridin, Idoxuridin, kann wie unter Beispiel 1 verfahren werden.

65

Zum Einschluß von Miconazol (Z-Form) dispergiert man die so hergestellte micellare Lösung in Gegenwart

von Miconazol bestimmter Konzentration ultraschallbehandelt (2 Minuten), dann über Agarose chromatographiert, wobei die Micellen mit dem hydrophob eingeschlossenen Z-Miconazol als einheitlicher, monodisperser Peak eluiert werden kann. Die Größe und Konzentration an Wirkstoff kann durch inelastische Lichtstreuung und UV-spektroskopisch bestimmt werden (Abb. 8).

- 5 Analog zum Beispiel 1 kann man 10 g Benzethoniumchlorid und eine gewünschte Konzentration Z-Miconazol in je 5 ml einer Chloroform-Methanol-(3 : 1)-Mischung lösen, dann konzentrieren durch "hollow fiber pressure dialysis" und anschließend in Wasser oder gewünschtem Puffer dispergieren. Man erhält eine klare wässrige Lösung, welche an Micellen der Größenordnung von $R_H = 60 - 80 \text{ \AA}$ in Gegenwart von Cl^- oder $\text{R}_H = 100 - 1000 \text{ \AA}$ in Gegenwart von Salzylat mit eingeschlossenen Wirkstoff besteht.
- 10 Durch Zugabe von 1% (g/g) Alginat und/oder 5% (g/g) Dimethylsulfoxid können auch tixotope Gele mit den vorne genannten eingeschlossenen Wirkstoffen hergestellt werden. Durch Erhöhung der Benzethoniumchlorid-Konzentration, einschließlich der eingeschlossenen Wirkstoffe, bis zu 2% (g/g) können auch wirksame Öle hergestellt werden.

Beispiel 3

15 Analog zu Beispiel 1 und 2 können die Gegenionen $\text{Y}^- = \text{Cl}^-, \text{Br}^-$ etc. nach verfahrensgemäßer Herstellung durch Ionenaustauscher-Chromatographie an Sephadex an DEAE-Sephadex A 50 oder DEAE-Sephadex oder durch Umdialysieren gegen das betreffende bzw. gewünschte Gegenion Y^- ausgetauscht werden.

- 20 a) eine nach Beispiel 1 und 2 hergestellte wässrige micellare Lösung wird auf $\text{pH} = 7,0$ mit 0,01 N NaOH gebracht (20°C). Dies kann entweder durch Titration oder Dialyse gegen 0,01 N NaOH oder 10 Std. geschehen. Anschließend erfolgt eine Dialyse gegen 1 N Fumarat oder Maleat-Lösung, wobei hier die Na-Salze der Fumar- bzw. Maleinsäure eingesetzt werden können. Die Dialyse ist nach 12 Std. beendet. Ein Verlust an antiviralen Wirkstoffen, die vorne genannt sind, tritt nicht auf.
- 25 b) eine nach Beispiel 1 und 2 hergestellte wässrige micellare Lösung, $\text{pH} 6,0$, wird auf einer DEAE-Sephadex A 50 ($1,0 \times 100 \text{ cm}$)-Säule, die zuvor mit einer gepufferten (0,01 M K_2PO_4 -Puffer) 0,1 N Salzylatlösung beladen wurde, mit einer Fließgeschwindigkeit von 10 ml/30 min eluiert (20°C). Das überschüssige Salzylat wird durch Dialyse gegen einen großen Überschuss Wasser/Ethanol/Glycerol (90/5/5; g/g) von dem Säule verunreinigt. Die DEAE-Sephadex A 50-Chromatographie kann auch unter Druck im Gegenstromverfahren mit dem gleichen Lösungsmittel system durchgeführt werden. Es resultiert bei der Austauscher-Chromatographie (DEAE-Sephadex A 50, DEAE-Sepharose 2B, DEAE-Cellose, hügelig) ein homogener Peak, der nach den Kriterien, die in Beispiel 1 und 2 aufgezeigt worden sind, analysiert werden können. DEAE-Sephadex und DEAE-Sepharose haben den Vorteil, daß erhebliche Mengen an micellaren quartären Ammoniumbasen sowohl gereinigt als auch auf mono-Dispersität geprüft werden können.

Beispiel 4

Analog zu Beispiel 1 wird eine micellare Lösung von Hexadecylpyridinium-chlorid mit folgenden pharmazeutischen Wirkstoffen hergestellt:

100 g Lösung enthalten:	
Hexadecylpyridinium-chlorid	0,10 g
Atropin-Hydrochlorid (\pm)	0,002 g
45 Zink-II-chlorid	0,004 g
Glycerol	10,0 g
Ethanol	4,894 g
Wasser	85,0 g
pH	6,2

50 Diese Präparation hat einen hydrodynamischen Radius von $35,0 \pm 5,0 \text{ \AA}$ und eine Aggregationsrate von $N = 35$, bei einem Molekulargewicht des Monomeren von Hexadecylpyridinium-chlorid von 393,0. Jede Micelle dieses Durchmessers enthält im Durchschnitt 100 µg Zink und/oder 50 µg Atropin (-).

Die Abb. 9 zeigt die Varianz im hydrodynamischen Radius, R_H , dieser Präparation. Außerdem zeigt es die vorne beschriebene erfundengemäße Auf trennung des Racemats Atropin in die optischen Antipoden z. B. Hyocyanin (-). Die micellare Größenverteilung wird durch Zn-II-chlorid nicht verändert.

55 Die Abb. 10 zeigt die Varianz im hydrodynamischen Radius, R_H , der N-Hexadecyl-4-methyl-pyridinium-chlorid und N-Hexadecyl-4-methyl-pyridinium-chlorid + Atropin-HCl.

Beispiel 5

60 Man löst 5 mg 4-(17-Triacetyl)-N-methyl-pyridinium-chlorid, 1-2,0 mg Amphotericin B in 10 ml einer Chloroform/Methanol-Mischung (2 : 1) unter Stickstoff bei 25°C auf und dampft diese Lösung im Rotationsverdampfer ein. Der filmartige Rückstand wird in 5 ml destilliertem Wasser für bis zehn Minuten geschüttelt. Diese Lösung wird anschließend für drei Minuten ultraschallbehandelt, bis sie nicht mehr opaleszierend ist. Man kann diese, je nach Bedarf, anschließend durch Zugabe von 0,5 ml eines fünffachen Konzentrates von Phosphat-gepuffter, isotone Kochsalzlösung auf den pH-Wert von 5,5 - 6,5, bringen.

Diese so hergestellte Lösung wird in eine gerührte Ultrafiltrationszelle (z. B. Amicon®) eingefüllt, welche

anstatt des Ultrafilters mit einem geradporigen Filter mit einem Porendurchmesser von $0,05 \mu\text{m}$ versehen ist, in Abwesenheit von Mg^{2+} -Ionen ($\text{Mg}^{2+} = \text{Ca}^{2+}, \text{Mg}^{2+}$), so filtriert, daß das Volumen in der Zelle nicht unter 30 ml absinkt. Hierdurch werden Vesikel einheitlicher Größe von $< 50\,000 \text{ \AA}$ hergestellt.

Form, Größe und Molekulargewichtswertverteilung können wie im Beispiel 1 und 2 ermittelt werden. Das Pyridinium-Amphiphile wird aus den entsprechenden Jodiden mit Silberchlorid in 10% (v/v) Ethanol-Wasser hergestellt. Die farblosen Kristalle haben einen $F_p = 64^\circ\text{C}$ (aus Aceton umkristallisiert) und kristallisieren mit einem Molekül Wasser.

1-H-NMR ($\text{CDCl}_3/\text{Me}_3\text{Si}$): δ 0,93, (6 H, t, $J \sim 4 \text{ Hz}$, 1,28 (60 H, m), 2,8 (1 H, q, $J \sim 2 \text{ Hz}$, nicht aufgelöst), 4,75 (3 H, s), 7,7 - 9,5 (4 H, m). Charakteristisch ist ein H_2O -abhängiges Signal bei 8,4. Anal.: Calc. für $\text{C}_{39}\text{H}_{74}\text{NCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (MW 610,50) C, 76,72; H, 12,55; Cl, 5,81; gefunden: C 76,53, H, 12,42; Cl, 5,78.

5

10

Analog zu Beispiel 5 werden 10 mg 3,5-bis[(n-hexadecyloxy)carbonyl]-N-methyl-pyridiniumchlorid ($F_p = 102 - 102,5^\circ$) mit 2,0 mg Amantidin oder Rimantidin in 10 ml einer Ethanol/Wasser-Mischung (1 : 2) unter Stickstoff bei 20°C gelöst. Nach Ultraschallbehandlung (5 min, 20°C , 10 Watt) können die gebildeten Vesikel mit ihren eingeschlossenen Wirkstoffen Amantidin oder Rimantidin auf einer Sepharose 2B nach Größe und Molekulargewicht getrennt werden, um eine homodisperse Lösung von Vesikeln mit geringer Molekular-Polydispersität zu erhalten. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sieht man die deutlichen Signale der Methylen- ($\delta = 1,28$) und Methylen-Protonen ($\delta = 0,86$).

15

Diese in Beispiel 5 und 6 gebildeten unilamellaren Vesikel können im Elektronenmikroskop sichtbar gemacht werden. Dazu wird die Vesikel-Dispersion zunächst der "freeze-fracture"-Methode unterzogen. Auch kann durch negative "negative staining" mittels der Zwei-Tropfen-Methode auf Formvar oder Kohlegrids durchgeführt werden. Durch diese beiden Techniken ist es zusätzlich möglich, eventuelle Populationen von Vesikeln sichtbar zu machen.

20

Auch die unter Beispiel 1 und 2 angewandte Methode der inelastischen Lichtstreuung gestattet es, Form und Größe dieser Vesikel und ihrer eingeschlossenen pharmazeutischen Wirkstoffe zu bestimmen (Abb. 11). 3,5-Bis[(n-hexadecyloxy)carbonyl]-N-methylpyridiniumchlorid, $F_p = 102,0 - 102,5^\circ$ (Aceton). $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3/\text{Me}_3\text{Si}$): δ 0,85 (6 H, t, $J \sim 5 \text{ Hz}$), 1,30 (56 H, m), 4,40 (4 H, t, $J < 7 \text{ Hz}$), 5,03 (3 H, s), 9,20 (1 H, t, $J < 2 \text{ Hz}$), 10,00 (2 H, d, $J < 2 \text{ Hz}$). Analys. Calc.: $\text{C}_{40}\text{H}_{72}\text{NO}_4\text{Cl}$ (MW 666,47): C 72,10, H 10,88, Cl 5,32; gef.: C 71,44, H 10,84, Cl 5,23.

25

Man löst 3 ml Gentamycin analog zu Beispiel 1 und 2 oder in eines in der Tabelle 3 genannten Tensides der quartären Ammoniumbasen in 1 ml einer Chloroform/Methanol-Mischung (3 : 1) auf und dampft diese Lösung bis zu einem dünnen Film ein. Dieser wird dann in 10 ml Wasser dispergiert. Anschließend kann man die Lösung auf den gewünschten pH > 6,5 mit Puffer einstellen. Man erhält eine klare Lösung.

30

Diese klare Lösung enthält je nach Verwendung des Tensides gemäß Tabelle 3 eine monodisperse Verteilung von mit Gentamycin beladenen Micellen in der gewünschten Größenordnung und Ausbeute (Abb. 12).

40

Beispiel 7

Man löst 3 ml Gentamycin analog zu Beispiel 1 und 2 oder in eines in der Tabelle 3 genannten Tensides der quartären Ammoniumbasen in 1 ml einer Chloroform/Methanol-Mischung (3 : 1) auf und dampft diese Lösung bis zu einem dünnen Film ein. Dieser wird dann in 10 ml Wasser dispergiert. Anschließend kann man die Lösung auf den gewünschten pH > 6,5 mit Puffer einstellen. Man erhält eine klare Lösung.

35

Diese klare Lösung enthält je nach Verwendung des Tensides gemäß Tabelle 3 eine monodisperse Verteilung von mit Gentamycin beladenen Micellen in der gewünschten Größenordnung und Ausbeute (Abb. 12).

40

Beispiel 8

Eine micellare Lösung von Hexadecylpyridinium-chlorid (Cetylpyridinium) wird analog zu Beispiel 1 (20°C) bereitet und enthält die folgenden Wirkstoffe:

45

100 g Lösung enthalten:

Cetylpyridiniumchlorid	0,10 g
Atropin-Hydrochlorid (\pm)	0,004 g
Quicksilber-II-cyanid	0,004 g
Glycerin	10,892 g
Ethanol	5,0 g
Wasser	84,0 g
pH, $T = 293^\circ\text{K}$	5,7

50

Diese Präparation hat erfindungsgemäß einen hydrodynamischen Radius von $35 \pm 10,0 \text{ \AA}$ und eine Aggregationszahl, n , von 35 bei einem Molekulargewicht des Monomeren von Cetylpyridiniumchlorid von 393,0. Jede Micelle von diesem Durchmesser enthält im Durchschnitt 5 $\mu\text{g} \text{ Hg}(\text{CN})_2$ und/oder $\sim 5,0 \mu\text{g}$ Atropin ($-$) (Abb. 14).

55

Diese Präparation ist eine homogene Lösung, die Micellen der Größenordnung von $30 - 50 \text{ \AA}$ (R_{eff}) enthält. Sie inhibiert das Wachstum von Influenza A Virus wie die nachfolgende Tabelle 6 zeigt (Abb. 13).

60

Tabelle 6

Inhibitor ^{a)}	Titration der Infektion ^{b)} , Plaque forming units	Inhibition ^{c)}
l-Adamantanamin-HCl	2×10^6	-1,11
wässrige Hg(CN) ₂ -Lösung	1×10^6	-1,30
Cetylpyridiniumchlorid	$1,5 \times 10^8$	-0,11
Präparation nach Beispiel 8	2×10^5	-1,45
Kontrolle	2×10^8	-

a) Inhibitor-Konzentrationen werden in den in-vitro-Zellkulturen von 100 µM zugegeben.
 b) Plaque-Assay wurde nach K. Tobita, A. Sugimura, C. Enamote und M. Fusiyama, Med. Microbiol. Immunol., 162, 9 (1975) an Nierenepithelien (Hund, MDCK) in Gegenwart von Trypsin durchgeführt.
 c) Die Inhibition ist angegeben als der negative dekadische Logarithmus des Quotienten der "Plaque forming units" in Gegenwart des Inhibitors zu der ohne Inhibitor: $^{10}\log (\text{pfu/ml of Inhibitors} / \text{pfu/ml Kontrolle})$.

Die Abb. 7 zeigt die Varianz im hydrodynamischen Radius, R_H , dieser Präparation. Außerdem zeigt es die vorne erfindungsgemäß beschriebene Auftrennung des Atropins in seine optimale Antipoden in Gegenwart von $\text{Hg}(\text{CN})_2$.

Man löst 5 mg einer in der Tabelle 3 (vornehmlich Nr. 1, 2 oder 4) angegebenen N-quarternen Ammoniumbase und 2,0 mg 5-Fluorurazil oder 1,5 mg 5-Fluorodesoxyuridin in 10 ml einer Chloroform/Methanol/Ether (Mischung 3/1/1) und dispergiert diese Mikro-Emulsion durch zweistündiges, heftiges Schütteln bei 25°C. Zur Weiterverarbeitung ergeben sich zwei Wege:

a) Die Suspension wird zu einem dünnen Film eingedampft (unter N₂ und UV-Schutz). Der filmartige Rückstand wird dann in Wasser oder Puffer, z. B. 0,01 M bis 0,001 M KH₂PO₄ auf pH 4,5–6,5 eingestellt bzw. dispergiert. Anschließend trennt man die klare, micellare Lösung, nachdem man vorher zur Erhöhung der Ausbeute dieser z. T. opaleszierenden Lösung ultraschallbehandelt hat (10 Watt, 2 min), auf einer Bonderpack I-250 oder einer RP 18-Säule durch Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) von eventuell vorhandenen Monomeren und nicht eingeschlossenen pharmazeutischen Wirkstoffen. Es wird in einer gerührten Ultrafiltrationszelle (Amicon®) mit einem Filter aus Polycarbonat mit einem Porendurchmesser von 0,15 µm konzentriert.

b) In dieser Suspension werden bei 25°C 10% (g/g) Dimethylsulfoxid (DMSO) und 2,5% (g/g) Alginat eingebracht. Das gebildete Gel bildet sich spontan. Im Röntgenkleinwinkelgramm wird ein Einheitsbogen gefunden, der sehr verschieden ist von Alginatgelen ($d = 25,45 \text{ \AA}$). Das Gel hat eine viskotropie Eigenschaften und wird bei 45°C flüssig. Die Rückbildung des Gels erfolgt bei 42°C und erreicht nach 2 Std seine konstanten rheologischen Parameter bei 20°C bzw. 37°C.

Die endgültigen Konzentrationen pro 100 g pharmazeutischer Zubereitung ergeben sich wie folgt:

\rightarrow 100 g Lösung enthalten:

a) 100 g Lösung enthalten:	
N ⁴ -Tensid (Tabelle 3, Nr. 4)	0,01 g
5-Fluorodesoxyuridin	0,10 g
Glycerin	11,89 g
Wasser	88,00 g
<i>T</i> = 293°K, pH = 5,5	

50	b) N ⁹ -Tensid (Tabelle 3, Nr. 2)	0,05 g
	5-Fluorodesoxyuridin	0,05 g
	Dimethylsulfoxid	10,00 g
	Alginat	2,50 g
		86,50 g

Beispiel 10

Man löst 15 mg (0,02 mMol) Benzethoniumchlorid, 2 mg 2-Acetamido-4-morpholin-1,3,5-Triac in 30 ml einer Wasser/Ethanol-Mischung (80 : 20 oder 90 : 10) bei 20°C unter Ultraschallbehandlung in 0,01 M K₂HPO₄, pH 6,5 unter N₂-Strom auf. Man erhält eine opalisierende, wässrige Phase. Durch Abtrennen der "umgekehrten Micellen" (reversed micelle) von den Micellen in wässriger Phase auf einer Sepharose 2B-Säule (1,5 x 100 cm) erhält man eine einheitliche, monodispersre Micellen-Formation mit einem durchschnittlichen hydrodynamischen Radius von 50 Å. Die chromatographierte Lösung kann wie in Beispiel 9 durch eine Ultrafiltration konzentriert werden. Die Lösung wird stabilisiert durch Einsatz von 5% (w/w) Glycerin oder durch Zusatz von 2% (w/w) Salizylat. Diese so hergestellten Lösungen verändern ihren hydrodynamischen Radius, ihr partiell spezifisches Volumen und Molekulargewichtsverteilung im Temperaturbereich von 15–45°C nicht.

100 g Lösung enthalten:

Benzethoniumchlorid	0,15 g
2-Acetamido-4-morpholino-1,3,5-triazin	0,006 g
Salicylsäure	0,05 g
Glycerin	5,00 g
Wasser	94,894 g

 $T = 23^\circ\text{K}$, pH = 5,5

5

Beispiel 11

Man löst 30 mg (0,020 mMol) 3,5-bis[(n-Hexadecyloxy)carbonyl]-N-methyl-pyridiniumchlorid und 1,0 mg (~0,005 mMol) Polyoxin A in 10 ml 0,01 M KH₂PO₄ pH 6,5, bei 20°C, das 1 ml einer Mischung von tert-Butanol/Methanol/Ethanol (2 : 1 : 1) enthält. Die Lösung wird ultraschallbehandelt (20 Watt, 5 min) im Eisbad bei 0°C und anschließend auf 20 ml mit Phosphatpuffer, pH 7,0, aufgefüllt. Die klare, nicht opaleszierende Lösung wird auf einer Sepharose 2B-Säule bei pH 7,0 in Gegenwart von Phosphat bei Raumtemperatur chromatographiert. Die mit dem pharmazeutischen Wirkstoff dotierten Vesikel werden in einer Ultrafiltrationszelle (Amicon®) mit einem Poren durchmesser von 0,05 µm unter geringem Überdruck konzentriert. Nach Durchtritt von 0,3—0,5 ml Filtrat sind alle Vesikel mit Durchmesser 350 Å abgetrennt und die überstehende Dispersion kann amplifiziert und für Behandlungsversuche eingesetzt werden. Abb. 15 zeigt die Inhibition der Chitinsynthetase bei Digitonin-behandelten Zellen (*Saccharomyces cervisiae* und *Candida albicans*) nach Zusatz dieser Präparation in Abhängigkeit von der Polyoxin A-Konzentration, Abb. 16: Bild des "Freeze-Etch".

15

20

Beispiel 12

Analog zu Beispiel 2 löst man 10 mg Hg(CN)₂ und 40 mg Na-Ascorbat bei pH 7,0 in 10 ml Phosphatpuffer auf. Die Suspension wird bei 0° C 5 min ultraschallbehandelt, langsam auf 20°C erwärmt und auf einen 10%igen (w/w) linearen Glycerolgradienten in einer präparativen Ultrazentrifuge bei 1000 × g über 6 Std. zentrifugiert (20°C, Polyolmer-Röhren). Nach dem Austropfen werden die UV-aktiven Fraktionen zusammengefaßt in einer Amicon-Flowzelle konzentriert und anschließend auf Hg, Ascorbat analysiert (HPLC; Fließmittel CH₃OH/H₂O (50/50) Hg-Detektion mit Na-diethylthiocarbamat, Hexadecylpyridinium-Cl, z. B. durch UV-Detektion bei 251 nm; N Ascorbat durch UV-Detektion bei R = 245 nm bei pH 2,0 und R = 265 nm bei pH = 7,0). Diese micellar eingeschlossenen Hg(CN)₂-Ascorbat-Komplexe (MW ≈ 1500) haben gemäß Tabelle 5 folgende repräsentative Inhibitor-Konzentrationen gegenüber *B. subtilis* DNA-Polymerase III.

25

30

Tabelle 5

35

Nr.	Tensid	Hg(CN) ₂ K _i , µM	Hg(CN) ₂ · Ascorbat K _i , µM	kompetitiv mit
1	Hexadecyl-pyridinium-Cl [®]	7,9	15,3	dGTP
2	Hexadecyl-pyridinium-Cl [®]			dGTP
3	Benzethonium-Cl	33,1	12,0	dATP
4	Benzethonium-Cl			dATP
5	8-Keto-hexadecyl-pyridinium-Cl	0,4	0,005	dGTP
6	8-Keto-hexadecyl-pyridinium-Cl	2,5	7,5	dGTP
7	3,5-Bis[n-hexadecyloxy-carbonyl]-N-methyl-pyridinium-Cl	2,0	9,2	dGTP
8	4-(17-triflaconyl)-N-methyl-pyridinium-Cl	4	10,1	dGTP
9	nach Tabelle 3 Nr. 9	9	0,5	dGTP
10	nach Tabelle 3 Nr. 10	0,1	7,9	dATP

40

45

50

Die Inhibitor-Konzentrationen sind in 50% der vollständigen Inhibition angegeben. Der Assay, der verwendet wurde, ist der gemäß von Clements, J.; D'Ambrosio, J.; Brown, N. C.; J. Biol. Chem. (1975) 250, 522 und Wright, G. E.; Brown, N. C.; Biochem. Biophys. Acta (1976) 432, 37.

55

Pharmakodynamische Versuche

60

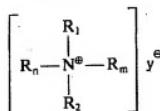
Die Bedeutung hochreaktiver Sauerstoffmoleküle (Superoxidradikale O₂-, Peroxide H₂O₂, Hydroxiradikale ·OH, Singuletsauerstoff ·O₂) im entzündlichen Prozeß ist bekannt (s. z. B. McCord, J. M., K. Wong: Phagocytosis-produced free radicles: roles in cytotoxicity and inflammation. In: Oxygen Free Radicals and Tissue Damage, Excepted Medica, Amsterdam-Oxford-New York, 1979, 343—360; Allgemeine und spezielle Pharmakologie, Herg. W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, Biowissenschaftlicher Verlag, 1983). Sie entstehen u. a. bei der Phagozytose durch aktivierte Leukozyten (Monozyten, Makrophagen, polymorphe Körner, neutrophile Granulozyten) und können zur Abtötung körperfremder Zellen, wie Bakterien, Bazillen u. a. auch bei bestimmten Viren, wenn das Immunsystem und die für IgG bzw. dem Komplementanteil C₃ spezifische Rezeptoren der

65

Phagozyten funktionstüchtig sind, dienen. Die phagozytierenden Zellen selbst werden durch ein System, bestehend aus mehreren Enzymsystemen vor Schädigung durch diese besonders aktiven Formen des Sauerstoffs intrazellulär geschützt.

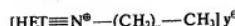
Es wurde nun gefunden, daß quartäre Ammoniumbasen der allgemeinen Formeln I und II

5



(I)

10



(II)

15

wobei Y^{\ominus} ein Gegenion sowohl anorganischer, z. B. Cl^{\ominus} , Br^{\ominus} , H_2PO_4^- oder organischer Natur, z. B. Fumarat, Malat, Salizylat, Acetat, Propionat, Gluconat und Alginat sein kann, der Heterocyclicus sowohl ein Pyridin, Pyrimidin, Pyrazin, Imidazol, Thiazol oder Purin — aber ein π -Überschub bzw. π -Mangel Aromatenystems — sein kann, alle in der Lase sind, bei $\text{pH} \leq 7,0$ diese Sauerstoffradikale gemäß dem nachfolgenden Reaktionsmechanismus zu eliminieren:

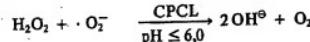
20



25



30



35



40

In allen Reaktionen, die im entzündlichen Gebiet zwischen $\text{pH} 5,0$ und $6,0$ ablaufen, verlangen, was durch die erfahrungsmäßige Herstellung dieser Erfindung gewährleistet ist, einen pH-Bereich $\leq 7,0$. Dadurch werden die gebildeten, aggressiven Sauerstoffradikale gemäß der Reaktion 1–4 durch das N-Tensid, z. B. Cetylpyridiniumchlorid, als auch die entstehenden hydratisierten, kurzebigen Elektronen, die durch Zusammenstoß $\cdot \text{O}_2^-$ -Radikale mit H_2O entstehen können, abgefangen. Dadurch haben die N-Tenside in dem pH-Bereich $\leq 7,0$ erfindungsgemäß eine membranprotektive Wirkung, so daß es nicht zu Entzündungsreaktionen gemäß eines Prostaglandinmechanismus kommen kann. Die hohe Einfangrate $\cdot \text{O}_2^-$ -Radikale bei diesen N-Tensiden von $k = 5 \times 10^{12} \text{ N}^{-1}\text{sec}^{-1}$ und ihrer Abhängigkeit von der Ionenstärke, die allerdings durch Zusatz von Ethanol/Glycerol konstant gehalten werden kann, wird durch die elektrostatische Doppelschichtstruktur der quartären Ammoniumbasen erklärbar.

50

So werden erfindungsgemäß fehlgeleitete lytische Reaktionen, an denen aggressive Sauerstoffradikale beteiligt sind, als pathogene Mechanismen der entzündlichen Erkrankungen, hervorgerufen durch Mikroorganismen und Viren, verhindert. So werden u. a. die cytotoxische Wirkung der Folgeprodukte dieser aggressiven $\cdot \text{O}_2^-$ -Radikale durch die erfindungsgemäß N-Tenside, wie am Beispiel von Cetylpyridiniumhalogenid gezeigt, verhindert und u. a. Depolymerisationen von Hyaluronsäuren, Proteoglykanen, Collagenfibrillen, Cytoskeletons usw. auch auch bei Mukosären und membranösen Geweben (äußere Oberflächen) verhindert.

55

Weiterhin wurde gemäß der beschriebenen verfahrensmäßigen Herstellung gefunden, daß Verbindungen der Struktur I und II die Infektion von menschlichen Zellen in vitro verhindert wird, so daß die erfindungsgemäß hergestellten micellaren Lösungen von I und II einen Schutz für die Zellen bzw. deren externer Oberfläche darstellen.

60

Es wurde weiter gefunden, daß dieser Schutz durch Inkorporation von $\text{Hg}(\text{CN})_2$, ZnEDTA und/oder antiviralen, antifungalen und antibakteriellen Wirkstoffen verstärkt wird:

65

Es wurde gefunden, daß bei Inkubation von mit Influenzavirus, Untergruppe A_2 , infizierte Monolayer-Zellkulturen von Vero-Zellen als auch bei Herpes simplex-Virus HSV I-III in vitro mehr als 60% der Zellen vor der Infektion durch das betreffende Virus geschützt werden.

70

Es wurde weiter gefunden, daß der Effekt der Protektion durch die N^{\oplus} -Tenside gemäß der allgemeinen Formel I und II Für Mono-layer-Zellfunktionen in vitro durch die antiviralen Wirkstoffe nicht verstärkt wird, wohl aber werden die Hemmkonzentrationen der antiviralen Wirkstoffe von Cytarabin, Idoxuridin, Trifluorothy-

midin als auch Herpes simplex Virus Typ 1 oder Influenza Virus Typus A₂ infizierte Monolayer-Zellen um 30% gesenkt gegenüber Applikationen, die keine quartären Ammoniumbasen gemäß Formel I und II enthielten. Die Kombination von N⁶-Tensid gemäß der allgemeinen Formel I und II erwies sich somit als das wirksame Virustatikum in Kombination mit micellar gebundenen antiviralen Wirkstoffen (Abb. 4).

Es wurde weiter gefunden, daß die N⁶-Tenside gemäß der allgemeinen Formel I und II die antifungale Wirkung in Kombination mit antifungalen Wirkstoffen wie Econazol, Clotrimazol, Miconazol verstärkt ($\approx 35\%$), da die N⁶-Base bei geeignetem Gegenion in der Lage ist, Cholesterol aus der externen Membran des Pilzes oder Hyphen unter Bildung von gemischten Micellen ("mixed micelles") zu extrahieren und dann die antifungalen Wirkstoffe, die wieder gebunden sind, in das Zellinneres des Fungus injizieren kann.

Es wurde weiter gefunden, daß die antifungale Wirkung durch Amphotericin B und eines N-Tensides der Formel II, vorzugsweise Hexadecylpyridinium-bromid, Decyl- und Hexadecyl-1-pyridinium-chlorid oder Hexadecyl-4-hydroxy-pyridinium-chlorid durch einen bislang nicht bekannten Mechanismus um das Zehnfache verstärkt wird. Dies beinhaltet erfundengemäß, daß eine wesentlich geringere Wirkstoffkonzentration des pharmazeutischen Wirkstoffes ausreicht, um die gleichen therapeutischen Effekte zu erreichen.

Es wurde u. a. gefunden, daß die fungistatische Wirkung durch micellaren Einbau von ZnEDTA und ZnO, insbesondere auch durch Hg(CN)₂ in die N-Tenside der Formel I und II, insbesondere bei Hexadecyl-pyridinium-chlorid und Hexadecyl-4-hydroxy-pyridiniumbromid verstärkt wird, insbesondere bei Konzentrationen der anorganischen Wirkstoffe, wo sie selber noch nicht wirksam sind.

Es wurde gefunden, daß erfundengemäß die Micellen der N-Tenside in wässriger Phase bei pH $\leq 7,0$ therapeutische Mengen von Benzoylperoxid, das schlecht wasserlöslich und alkohollöslich ist, micellar binden können. So können z. B. 1 g Benzoylperoxid in 20 ml Benzethoniumchlorid oder in 25 ml Hexadecylpyridinium-chlorid, insbesondere aber in 3-Hexadecylbenzothiazolium-bromid gelöst werden. Bei örtlicher Anwendung löst die micellare Lösung ähnliche Schäleffekte an der Haut aus wie Tretinoïn. Aufgrund seiner zusätzlichen sehr guten bakteriostatischen Eigenschaften, sowohl des Benzoylperoxides als auch des N-Tensides, ist erfundengemäß diese Kombination bei entzündlichen Akneformen besonders geeignet, z. B. bei Acne comedonica, Acne papulo-pustulosa und Acne conglobata.

Es wurde gefunden, daß die erfundengemäß hergestellten Micellen in wässriger Phase der N-Tenside, in denen Hg(CN)₂ oder ZnO, ZnSO₄, ZnEDTA micellar eingeschlossen ist, in der Zellkultur irreversibel und viruspezifisch die Vermehrung von Herpes simplex-Viren infolge Hemmung der viralen DNS-Polymerase, hemmen. Die nichtinfizierten Zellen bleiben weitgehend unbeeinflußt, so daß die in dieser Erfundung beschriebenen Verfahren, z. B. für Hexadecyl-pyridiniumchlorid, 3-Hexadecyl-benzothiazolium-bromid (Sulfit) einschließlich der vorne genannten anorganischen Wirkstoffe, zu einem risikolosen Therapeutikum führt. Die adstringierenden Eigenschaften von Hg(CN)₂, ZnO, ZnSO₄, ZnEDTA, spielen keine Rolle, da im hydrophoben Core der Micellen keine freien Ionen vorliegen, a) da z. B. Hg(CN)₂ (richtiger Hg₂(CN)₄) undissoziert ist, b) da anorganischen Wirkstoffen durch ihre Lipophilie eingeschlossen sind und c) fast kein Wasser im hydrophoben Kern vorliegt.

Der kombinierte Effekt, die Bildung von gemischten Micellen ("mixed micelles") der N-Tenside gemäß der allgemeinen Formel I und II mit der durch den Virus befallenen Membran und der Phospholipid-Doppelmembran des Virus selber und die anschließende antivirale Wirkung auf die Virus DNS-Polymerase durch die vorne genannten anorganischen und organischen Wirkstoffe wie der Nukleosid-analoge, 5-Ethyl-2'-desoxy-uridin und Viderabin, konnte gemäß Abb. 4a, nachgewiesen werden.

Dieser Mechanismus konnte auch bei Rhino- und Influenza-Viren nachgewiesen werden. Ähnliche Wirkungen, jedoch bei geringeren Wirkstoffkonzentrationen wurden für 1,1'-3,3'-Biscyclobutan und für 1,1'-3,3'-Amin-substituierte Kubane gefunden.

Es wurde gefunden, daß die verstärkte antivirale Wirkung bei Phospholipid-Viren, Adeno-Viren und Herpes simplex I durch das N-Tensid und die micellar eingeschlossenen Wirkstoffe gemäß folgenden biochemischen Mechanismen ihre Wirkung synergistisch entfalten:

- Bindung an DNS, RNS-bildende Enzymsysteme, Entfaltung der Polypeptidkette durch das N-Tensid (Denaturierung),
- (verstärkte) "template" Bindung, z. B. Daunomycin, Adriamycin,
- Bindung an Nukleosidanaloga, z. B. das vorne erwähnte ara-CTP-C5'-triphosphat des Cytosinarabinosids, Azathioprin,
- Bindung von anorganischen Wirkstoffen, z. B. ZnSO₄, ZnO, Hg(CN)₂, Wolframsäure-antimonate, z. B. (NH₄)₂(NaW₂Sb₉O₆)₁₇ und K₁₈(KW₂Sb₉O₆)₁₇, sowie Hg-substituierte Kubane des vorne genannten Typus. Im Zusammenhang mit der antiviralen Wirkung der micellar eingeschlossenen antiviralen Wirkstoffe gemäß der verfahrensgemäß Bearbeitung ist eine Reduktion der ED₅₀ um 20–25% in vitro gegenüber dem reinen Wirkstoff zu verzeichnen, so daß die gleiche molekularbiologische Wirkung bei einer ca. 20%igen Dosis durch den micellaren Effekt zu erzielen ist. Dies gilt insbesondere für micellar eingeschlossenes Rubaricin in Hexadecyl-pyridinium-bromid, Hexadecyl-benzothiazolium-chlorid und Benzethonium-chlorid. DNA-Viren, Herpes-Viren sind bei diesen Beispielen am sensitivsten im Gegensatz zu Rimantandin + N-Tenside der Formel I und II, welche primär in vitro gegen RNA-Viren wirksam sind.

Es wurde weiter gefunden, daß die Antitumoraktivität von Adenosin-Desaminase Inhibitoren, die micellar gemäß Formel I und II verfahrensgemäß gelöst sind, z. B. Erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl)-Adenin, Deoxycorofimycin, um das Zehnfache verstärkt wird. Das gleiche konnte auch für Asparat-Transcarbamylase-Inhibitoren festgestellt werden; so wurde durch micellar eingeschlossenes N-(phospho-acetyl)-aspartat die Biosynthese von Pyrimidin durch Blockierung der Carbamylierung von Aspartat um das 20fache verstärkt.

Außerdem wurde gefunden, daß sowohl micellar eingeschlossenes $\text{Hg}(\text{CN})_2$, ZnSO_4 , ZnO oder ZnEDTA , wie auch 5-trifluor-methyl-2'-Desoxyuridin, welches aus Trifluor-methyl-Urazil in vitro entsteht, die Thymidin-Synthetase — ein Schiffselenzym der DNS-Synthese — irreversibel hemmt.

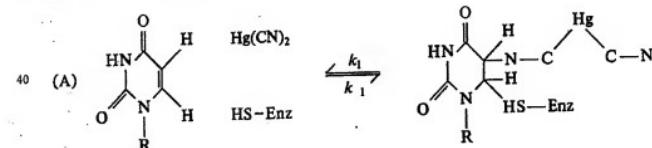
Die Pyrimidin-Biosynthese wird durch Pyrazofurin, einem natürlich vorkommenden Antibiotikum, welches micellar eingeschlossen ist, um 20% irreversibel gehemmt, bei gleichzeitiger Reduzierung der Zelttoxizität.

Es wurde weiterhin gefunden, daß die Diffusionsbarriere für Antibiotika, z. B. Tetrazykline, Aminoglykoside und auch β -Lactamantibiotika (Penicillin) nach einer gewissen Zeit bei *E. coli*-Bakterien für die micellar eingeschlossenen Wirkstoffe herabgesetzt werden. Die Diffusionsbarriere ist konzentrationsabhängig für die vorne genannten Wirkstoffe, jedoch nicht für die verfahrensgemäß hergestellten N-Tenside. Hier handelt es sich um Faltungsprozesse an der äußeren Membran, primär um die Änderung der Struktur der Porine innerhalb der äußeren Membran von *E. coli*, so daß z. B. die anorganischen Wirkstoffe $\text{Hg}(\text{CN})_2$, ZnSO_4 , ZnEDTA in das Periplasma der äußeren Zellmembranen von gramnegativen Bakterien hineindiffundieren können.

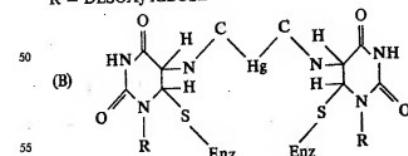
Die Porine sind membranöse, wasser gefüllte Poren, durch die hydrophile pharmazeutische Wirkstoffe in das Innere der Zelle diffundieren können. Hydrophobe pharmazeutische Wirkstoffe können diese Porine nicht passieren. Die N^{\oplus} -Tenside, insbesondere der allgemeinen Formel $\text{HET} = \text{N} - (\text{CH}_2)_x - \text{CH}_3$ als auch Benzethonium-umakrönlinge können diese wasser gefüllten Poren passieren. Somit können micellar eingeschlossene pharmazeutische, hydrophobe (lipophile) Wirkstoffe, insbesondere anorganischer Natur, durch den hydrophilen, äußeren Form der N^{\oplus} -Tenside durch passive Diffusion ins Zellinneren gelangen.

Hier reagieren sie dann außerdem mit den Zellwand-synthetisierenden Enzymen, insbesondere mit $\text{Hg}(\text{CN})_2$ bei Konzentrationen von $10 \mu\text{g}/\text{ml}$, ZnEDTA bei $c = 5 \mu\text{g}/\text{ml}$. Die Geschwindigkeit der Diffusion von micellar eingeschlossenen Wirkstoffen steigt mit steigendem hydrophoben Charakter, normalerweise ist dies genau umgekehrt, z. B. sinkt die Diffusionsgeschwindigkeit bei gramnegativen Bakterien mit steigendem hydrophoben Charakter. Weiterhin begünstigt eine positive Ladung die Diffusion und die Ausbildung von "mixed micelles" von diesen erfindungsgemäß herzustellenden N-Tensiden. Die Gültigkeit dieser Befunde konnte durch Untersuchungen der Diffusions- und Auflösungsgeschwindigkeiten verschiedener radioaktiv (C^{14}) markierter N-Tenside an der Membran (Periplasma) konzentrationsabhängig nachgewiesen werden.

Es wurde außerdem in vitro gefunden, daß die Thymidylat-Synthetase (TS) (EC2.1.1.45) sowohl durch $\text{Hg}(\text{CN})_2$ in wässriger Lösung als auch in micellarer Lösung eines N-Tensides der Formel I und II, in dem $\text{Hg}(\text{CN})_2$ hydrophob gelöst ist, gehemmt wird. TS katalysiert die Umwandlung von dUMP und $\text{CH}_3-\text{H}_2\text{-Folat}$ zu dTMP und $\text{H}_2\text{-Folat}$. Da dieses Enzym für die Synthese von dTMP essentiell ist, also für die DNS-Synthese schlechtlin, stellt es somit auch ein Target für pharmazeutische Wirkstoffe gegen neoplastische Zellen dar. Es wurde nun gefunden, daß z. B. eine erfindungsgemäß hergestellte Lösung von Hexadecylpyridinium-chlorid, das $\text{Hg}(\text{CN})_2$ hydrophob gebunden hält, gemäß der Tabelle 1 aufgeführten zytostatischen Aktivitäten gegenüber Leukämiezellen (L1210-Zellen) hat. So konnte u. a. gefunden werden, daß TS, dUMP und $\text{Hg}(\text{CN})_2$ als anorganischer pharmazeutischer Wirkstoff einen ternären Komplex gemäß (A, B)



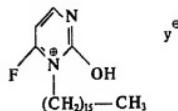
(cl UMP)
R = DESOXY RIBOSE



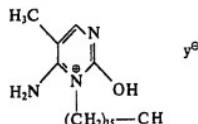
bilden, der durch Säulenchromatographie auf Sephadex G-25 und Bio-Gel P10 isoliert werden kann. Die Bildung des Komplexes gemäß Gleichung A hat eine Bildungskonstante von $k_1 = 0,51 \text{ h}^{-1}$, im Falle von Hexadecylpyridinium-chlorid und $k_1 = 0,79 \text{ h}^{-1}$ bei Benzethoniumchlorid und micellar eingeschlossenem $\text{Hg}(\text{CN})_2$. Die Dissoziationskonstanten belaufen sich auf $k_{-1} = 0,015 \text{ h}^{-1}$ (CPCl) und $k_{-1} = 0,02 \text{ h}^{-1}$, also beide sehr langsam, sowohl die Bildung als auch die Dissoziation des Komplexes. Dagegen ist die Bildung des Dimeren nach B wesentlich schneller: $k_1 = 0,02 \text{ h}^{-1}$ und $k_{-1} = 0,015 \text{ h}^{-1}$ bei CPCl und $k_1 = 0,01 \text{ h}^{-1}$, $0,03 \text{ h}^{-1}$ für Benzethoniumchlorid. Das heißt, daß micellare Lösungen von quartären Ammoniumbasen gemäß Formel I und II bei pH $\leq 7,0$, welche $\text{Hg}(\text{CN})_2$ hydrophob gebunden halten, sind daher therapeutisch bei langsam wachsenden Tumoren, wo andere Inhibitoren bei TS unwirksam sind und die beobachtete Cytoxisität gegenüber den normalen Zellen von anderen Antimetaboliten bei schnell wachsenden, proliferierenden Zellen kann daher verlangsamt werden.

Ribavirin, welches ein synthetisches 1,2,4-Triazolnukleosid ist, besitzt ein breites antivirales Spektrum für DNA- und RNA-Viren. Micellar eingeschlossenes Ribavirin durch kationische Tenside der Form ($\text{HET}=\text{N}^{\oplus}$ — $(\text{CH}_2)_x-\text{CH}_3$) Y^{\ominus} sehr schnell die Membranbarriere passiert, schneller als der pharmazeutische Wirkstoff selber. Auch die Umwandlung von Ribavirin zu Monophosphaten, Diphosphaten und Triphosphaten durch die spezifischen zellulären Enzyme wird gesteigert, so daß die Hemmung der virusinduzierten Enzyme, welche notwendig sind für die virale Nukleinsäurebiosynthese, beschleunigt wird. Während Ribavirin alleine nur einen moderaten Effekt auf die zelluläre DNA-Synthese und zytotoxisch im Bereich von 200—1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ bei normalen Zelllinien ist, sinkt die Zytotoxicität in Gegenwart von kationischen Micellen, wenn micellar eingeschlossen, auf 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (in-vitro-Tests), gemessen gegen Herpes simplex (DNA-Virus) infizierten Zellen.

Amantadin (l-Adamantanamin-HCl) besitzt besondere pharmakodynamische Wirkung gegen Influenza-Viren (Klasse A). Die Replikation der meisten Influenza-A-Stämme werden *in vitro* zwischen 0,2—0,6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ gehemmt. Micellar eingeschlossenes Amantadin in kationischen Micellen, insbesondere der Form ($\text{HET}=\text{N}^{\oplus}$ — $(\text{CH}_2)_x-\text{CH}_3$) Y^{\ominus} bewirken eine Reduzierung der Konzentration an pharmazeutischem Wirkstoff auf 0,05 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Amantadin gemessen nach Hayden et al., (Plaque inhibition assay for drug susceptibility testing of influenza viruses. Antimicrob. Ag. Chemoth. 1980, 17: 865—70; Grunert et al.; Sensitivity of influenza A/New Jersey 18/76/(Hsw1-N1)-virus to amantadine HCl. J. Inf. Dis. 1977, 136, 297—300). Während Amantadin gegen Influenza-Virus Typ B fast keine Aktivität besitzt, besteht eine Hemmung von micellar eingeschlossenem Amantadin in den kationischen Tensiden der Formel



y^{\ominus} = Fumarsäurerest
(2-Hydroxy-5-Fluor-Hexadecylpyrimidinium-fumarat)

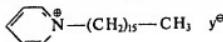


y^{\ominus} = Fumarsäurerest
(2-Hydroxy-5-methyl-6-amino-hexadecylpyridinium-fumarat)
Bei einer Konzentration von 0,01 Gew.-% von Amantadin bei Influenza-Virus Typ B entsprechend einer Konzentration von 0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ pharmazeutischem Wirkstoff in vitro.

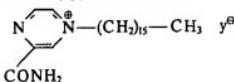
Ein überraschender Effekt von micellar eingeschlossenem Amantadin in den beiden kationischen Tensiden der obigen Formeln wurde gefunden, daß das Influenza-Virus Typ A gegen Amantadin *in vitro* nicht resistent wird, während es bei Amantadin allein der Fall ist.

Rimantadin-HCl (α -Methyl-l-adamantanmethyamin-hydrochlorid) hat die gleichen pharmakodynamischen Wirkungen *in vitro* wie Amantadin, jedoch ist stärker wirksam bei gleicher Dosis. Auch hier wurde überraschenderweise gefunden, daß micellar eingeschlossenes Rimantadin in ein kationisches Tensid, insbesondere der beiden obigen Formeln, der gleiche in-vitro-Effekt gefunden wurde, wie beim reinen pharmazeutischen Wirkstoff, allerdings bei einer wesentlich geringeren Dosis von 0,05 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Unter den anorganischen pharmazeutischen Wirkstoffen entfaltet $\text{Hg}(\text{CN})_2$ und micellar gebundenes $\text{Hg}(\text{CN})_2$ in kationischen Micellen ein überraschendes antivirales, interferoninduziertes Spektrum. In Zellkulturen von Lymphozyten und Fibroblasten konnte eine Induktion von Interferon α_1 und Interferon β nach Inkubation mit micellar eingeschlossenem $\text{Hg}(\text{CN})_2$ in einem kationischen Tensid der Formel



y^{\ominus} = Chlorid
Hexadecylpyridiniumchlorid



y^{\ominus} = Salizylat
2-Carboxamid-hexadecyl-pyrazinium-salizylat

bei einer Konzentration von $\text{Hg}(\text{CN})_2$ von 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ bis zu 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ von einer 0,1% (g/g) kationischen Tensides festgestellt werden. Es wurden im Falle von Interferon α_1 Konzentrationen von 20–50 Units/ml ermittelt, im Falle von Interferon β 10–20 Units/ml. Durch den micellaren Einbau des Quecksilbercyans ist die Freisetzung des Interferon α_1 insbesondere aber durch das Interferon β bei Fibroblastenkulturen um das 10- bis 100fache gegenüber einfachen wäßrigen, gepufferten Lösungen von Quecksilber-II-cyanid gesteigert.

Sekundäreffekte

Die beobachteten Nebenwirkungen von Interferon α_1 , wie z. B. Kopfschmerzen, Lymphozytopenie, leichtes 10 bis mittelschweres Krankheitsgefühl liegen bei den hier beschriebenen pharmazeutischen Zubereitungen, insbesondere gegen Influenza und Rhinoviren, nicht vor bzw. wurden nicht beobachtet. Dies liegt vornehmlich daran, daß wesentlich geringere Einheiten/ml des Interferon α_1 induziert durch den anorganischen pharmazeutischen Wirkstoff, therapeutisch zur Anwendung kommen als bei einer Therapie mit Interferon α_1 alleine. So wurden auch keine toxischen Effekte, z. B. gastrointestinale Störungen, Gewichtsverlust, Alopezia, periphere 15 Krämpfe, Paraesthesiae und Knochenmarksdepressionen beobachtet, welche allerdings reversibel sind.

Die hämatologische Toxizität, welche im Falle von Interferon α_1 dosisabhängig ist (Therapie-Dosis 3 $\times 10^6$ Units/ml), liegt bei diesen pharmazeutischen Zubereitungen für Quecksilbercyanid, Rimantadin, Amantadin und Ribavirin nicht vor.

Die pharmazeutische Zubereitung, bestehend z. B. aus Hexadecylpyridiniumchlorid oder einem Pyridiniumde- 20 rivat und einem Hexadecylrest in Gegenwart von micellar eingeschlossenem Quecksilbercyanid bewirken in der Zellkultur eine Interferonproduktion. Es handelt sich hier um eine Interferoninduktion durch freigesetztes Quecksilbercyanid, das örtlich in hohen Konzentrationen vorkommt und mit einem relativ hohen Molekulargewicht von 4500 durch Ausbildung von polymeren Strukturen. (Paradies, Oligomere Struktur von Quecksilbercyanid in Lösung, Vortrag Deutsch-Österreichische Chemische Gesellschaft, Innsbruck, Mai 1986.) Somit gehört 25 diese pharmazeutische Zubereitung zu den Stoffen definiter Interferoninduktoren von hohem Molekulargewicht wie z. B. synthetische doppelsträngige RNA-Poly:PolyC als auch niedrigem Molekulargewicht wie z. B. 10-Carboxymethyl-9-acridanon. Trotz dieser Heterogenität der Interferonwirkung ist es antiviral wirksam. Diese Wirkung diente zum biologischen Nachweis dieser pharmazeutischen Zubereitung. Es kann gesagt 30 werden, daß die Interferonbehandlung von Zellen in Zellkultur derartig verändert werden, daß eine nachfolgende Virusreplikation in diesen Zellen gehemmt wird. Dadurch unterscheiden sich Interferone in ihrem Wirkungsmechanismus grundsätzlich von Virustatika, die den Stoffwechsel der Viren selbst hemmen. Da Interferone auf die Zellen wirken, ist es nicht verwunderlich, daß sie auch andere Wirkungen auf die Zellen ausüben können. Dies gilt nicht nur für Zellkulturen, sondern hat auch Auswirkungen für den Gesamtorganismus. Es ist bekannt, aus 35 vielfältigen Untersuchungen, daß Interferon eine Vielzahl von Viren in ihrer Vermehrung hemmt. Das Ausmaß der Hemmung ist abhängig vom jeweiligen Virusystem. Somit scheint die Vermehrung fast aller Viren durch Interferon-Behandlung der Zelle hemmbar zu sein. Es gibt offensichtlich verschiedene Methoden, mittels deren Interferon wirksam sein können. So wird z. B. die Vermehrung von Retroviren auf die Bildung des "budding" d. h. des Ausschleusens neu gebildeter Virionen beeinflußt. Ein ähnlicher Mechanismus scheint auch für die 40 pharmazeutische Zubereitung mit micellar eingeschlossenem $\text{Hg}(\text{CN})_2$ zuzutreffen. So wurde im Rahmen der Erfahrung beim Herpes simplex-Virus (HSV 1–3) durch die pharmazeutische Zubereitung bestehend aus Cetylpyridiniumchlorid und Quecksilbercyanid (s. Beispiel) induziertes Interferon auf die Synthese früh viral-kodierter Proteine des HSV die sogenannten β -Proteine nachgewiesen. Beim SV40-Virus scheint Interferon ebenfalls auf einen sehr frühen Schritt der Vermehrung zu wirken, der noch vor der primären Transkription liegt.

Die erfundsgemäße pharmazeutische Zubereitung, speziell micellar eingeschlossenes Quecksilbercyanid in 45 7-Hexadecylimidazolium-2,6-diamino-[4,5-d]-pyrimidin-chlorid ließen die interferonbedingte Hemmung bei verschiedenen lytischen RNA-Viren beobachten. Die Inhibition erfolgt auf der Ebene der Regulation der viralen Proteine. Sie wird hervorgerufen durch Induktion bestimmter zellulärer Enzyme. Bei näherer Untersuchung wurde gefunden, daß die Enzyme der 2',5'-Oligo-adenylat-Synthetase, der 2,5-A-abhängigen Endoribonuklease und die dsRNA-abhängige Proteininkinase hemmen. Für die beiden ersten konnte durch Korrelationsstudien 50 und durch Charakterisierung von Zellmutanten eine Rolle in der antiviralen Aktivität gegen lytische RNS-Viren durch micellar gebundenes $\text{Hg}(\text{CN})_2$ nachgewiesen werden.

In diesen experimentell nachgewiesenen Effekten kommt auch ein antiproliferativer Effekt dieser pharmazeutischen Zubereitung auf die Interferone in vielfältiger Weise auf die Membranen und das Zytoskelett von Zellen nachgewiesen werden. So beeinflussen sie weiterhin die Expressionen einer Reihe wichtiger Gene, z. B. die der 55 Haupthistokompatibilitätslokus, die sogenannten Transplantationsantigene. Somit zeichnen sich auch immunregulatorische Wirkungen ab (Interleukin-1-Synthese). Dadurch ergeben sich therapeutisch und pharmakodynamisch folgende Aspekte: Die Induzierung der Interferone durch diese pharmazeutische Zubereitung führt zu verstärkter Expression der Zelloberflächenproteine, die die wichtigste Rolle bei der Immunantwort spielen. Es sind dies die sogenannten Transplantationsantigene. Weiter ist anzuführen, daß mindestens zwei wichtige 60 zelluläre Komponenten der körpereigenen Abwehr aktiviert werden, nämlich die Makrophagen und die natürlichen Killerzellen. Außerdem, was vor allem das Interferon γ betrifft, scheinen auch die Funktionen von B-Lymphozyten maßgeblich durch diese pharmazeutische Zubereitung beeinflußt werden.

Somit ergibt sich für die erfundsgemäße pharmazeutische Zubereitung, insbesondere bestehend bei Hexadecylpyridiniumchlorid und micellar eingeschlossenem Quecksilbercyanid oder von 7-Hexadecylimidazolium- 65 2,6-diamino-[4,5-d]-pyrimidinchlorid oder auch das Bromid, eine Induktion, wenn auch keine spezifische, von Interferon. Es kann kein Zweifel daran bestehen, daß Interferone nicht nur *in vitro*, sondern auch *in vivo* nicht nur antiviral, sondern auch immunregulatorisch wirksam sind. Obwohl der direkte antivirale Effekt auch *in vivo* bedeutsam sein kann, spielen im Organismus bei der Interferon-Wirkung, wie sie oben aufgezeichnet worden

sind, weitere indirekte Mechanismen eine Rolle, z. B. die Aktivierung von Makrophagen speziell bei Influenza-Virus A und B. Die Tatsache, daß Interferon γ Makrophagen aktivieren kann, scheint auch im Hinblick auf bakterielle und parasitäre Infektionen wichtig zu sein, da bei deren Abwehr Makrophagen eine entscheidende Rolle spielen.

5

Posologie und therapeutische Indikationen

Die therapeutischen Indikationen sowie die Dosis ergeben sich durch die micellar eingeschlossenen Konzentrationen der pharmazeutischen Wirkstoffe:

10

- So bestehen Indikationen für aufkommende und bestehende Erkältungskrankheiten, die vornehmlich durch Influenza und Rhinoviren verursacht werden;
- katarhalische Entzündungen viraler Genese;
- Hautinfektionen und infektiöse Dermatosen;
- hartnäckige, antiseptische Wundbehandlung;
- Dermatomykosen;
- Mykosen;
- Prophylaxe und Therapie bakteriell bedingter Hautläsionen wie z. B. Pyodermie, Otitis media;
- mikrobielle und sekundär infizierte Ekzeme;
- Überempfindlichkeit gegen Makrolid-Antibiotika;
- Akne, insbesondere entzündliche Formen mit Papeln und Pusteln;
- bakterielle Infektionen und Sekundärinfektionen der Haut, sofern sie durch grampositive und/oder grammegative meklocyclinsensible Keime hervorgerufen werden;
- Akne vulgaris;
- Verhütung von Nabelinfektionen;
- chirurgische und traumatische Wunden;
- lokaler Schutz vor Infektionen und mit Antibiotika empfindlichen Keimen infizierte Wunden;
- Furunkel, Karbunkel, Abszeß;
- Dermatomykosen, verursacht durch Dermatophyten, Hefen, Schimmelpilze und anderen Pilzen, Pityriasis versicolor;
- Erythrasma durch Corneabakterien;
- Candidosen der Haut und Schleimhäute
- Herpes simplex I-III, Herpes-Keratitis
- solare und senile Keratosen, prämaligne Veränderungen und oberflächliche Basaliome, auch in strahlenbeschädigter Haut;
- Plattenepithelkarzinome der Haut und Mukosa im Kopf- und Halsbereich; dermatologische Malignome;

15

20

25

30

35

40

Je nach Indikationsstellung und pharmazeutischem Wirkstoff richtet sich die spezielle Dosis. Da die Erhaltungs- und Anfangsdosis der hier beschriebenen pharmazeutischen Wirkstoffe bekannt sind, wird je nach Applikationsart und galenischer Zubereitung z. B. Cremes, Zäpfchen, Tropfen, Tabletten, Kapseln und liposomale Verpackungen nur 50% der normalen therapeutischen Gesamtdosis benötigt, je nach Konzentration des micellar eingeschlossenen pharmazeutischen Wirkstoffes.

45

Schilderung der Dosisreduzierung aufgrund des potenzierenden (synergistischen Effektes

Micellen in wäßriger Lösung, auch mit eingeschlossenen lipophilen Wirkstoffen, stehen im dynamischen Gleichgewicht mit ihren monomeren Tensiden, d. h. die Micellen ändern Form, Größe und Hydratation. U. a. verlassen monomere kationische Tenside eine einzelne Micelle, um sich an einer anderen Micelle in wäßriger Lösung wieder einzufügeln, so daß — auch wenn die Konzentration des Tensides weit über der KMK liegt — immer eine gewisse Konzentration von fluktuierenden Monomeren besteht. Durch Zugabe des Potenzierungsgemisches wird diese Dynamik dahingehend gestört, daß

50

1. bei konstanter Temperatur und chemischen Potentialen die Form, Größe und monodisperse Homogenität der isotropen Lösung erhalten bleibt, somit tritt auch kein Verlust an micellar eingeschlossenem lipophilen (hydrophoben) pharmazeutischen Wirkstoff ein.
2. Die Konzentration an Monomeren, welche destabilisierend auf die geometrische Form der Micelle wirkt, wird zugunsten eines Einbaues in die "vollständige" Micelle in isotroper Lösung eingeschränkt. Dies bewirkt, daß das System einschließlich der micellar eingeschlossenen hydrophoben pharmazeutischen Wirkstoffen "leckt". Dies wird vornehmlich dadurch verhindert, daß das Potenzierungsgemisch, insbesondere Glycerin und Dimethylsulfoxid, die Wasserstruktur an der externen Oberfläche der Micelle so einfriert ("Tridymit-Struktur"), daß sie eisartige Strukturen annehmen und die Wassermoleküle sehr unbeweglich werden.
3. Die pharmazeutische Zubereitung wirkt aufgrund des potenzierenden Effektes durch Glycerin, wie z. B. *in vitro* gezeigt werden kann, weniger zytotoxisch, d. h. es schädigt vornehmlich die beschädigte (infizierte) Zelle, weniger die gesunde Zelle im Zellverband.

55

60

65

Die Erfindung weist insbesondere folgende Vorteile auf:
Die in dieser Erfindung hergestellten N-Tenside, einschließlich ihrer verfahrensgemäßen Einschließung der

Wirkstoffe, bedingt eine erhebliche, z. T. bis zu 80%ige Reduzierung der Toxizität der anorganischen Wirkstoffe, z. B. bei $\text{Hg}(\text{CN})_2$ (auch HgCl_2 , Hg_2Cl_2 , $\text{Hg}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}$ [Präzipitat], ZnEDTA) und Zn-Salzen im allgemeinen, als auch bei nephrotoxischen, ototoxischen Antibiotika, insbesondere bei Polymyxinen, Erythromycin, Gentamycin, Tetrazyclin, von ca. 30%, da

- 5 1. die Micellen, als auch ihre eingeschlossenen Wirkstoffe, nicht — wegen ihrer Größe — resorbiert werden,
2. die micellare eingeschlossenen Wirkstoffe sich nur am Ort — meistens topisch — entfalten, so daß geringe Konzentrationen an Wirkstoff ausreichen, da zusätzlich noch der synergistische Effekt des N-Tensides besteht.

10 So wurde u. a. gefunden, daß der hemmende Effekt der Speichelsekretion von Atropin durch Hexadecylpyridiniumchlorid auch durch Benzothiazolium-sulfat durch micellare Katalyse um das Zehnfache verstärkt wird, bei verfahrensgemäßer Herstellung der N-Tenside, $\text{pH} < 7.0$. Die verstärkte Wirkung auf die Peripherie ist u. a. durch die micellare Auf trennung des Racemates in L(–) Hyoscyamin verantwortlich (siehe Abb. 1).

15 Auch stabilisiert z. B. Hexadecyl-benzthiazolium-sulfat das Atropin durch Einbeziehung der hydrophoben Molekülregionen des Atropins in den micellaren Kern.

Dieser Inhalt des Patentanspruches erstreckt sich auch auf die antiphlogistischen Eigenschaften der hier beschriebenen quartären Ammoniumbasen. Das Gegenion Y^\ominus nimmt verfahrensbedingt Einfluß auf die Größe, Form und micellare Stabilität, kann aber auch selber ein pharmazeutischer Wirkstoff sein, so daß eine

20 Arzneimittelwirkung pharmakodynamisch verstärkt werden kann. Die hier beschriebenen Tenside haben den großen Vorteil, daß sie neben intrinsischen pharmakodynamischen Eigenschaften milieuhängig und darüber hinaus im sauren pH-Bereich stabil sind. Die verfahrensmäßigen erhaltenen Micellen als pharmazeutische Zubereitung mit eingeschlossenen lipophilen (hydrophoben) pharmazeutischen Wirkstoffen wirken als Träger für antimikrobielle, antivirale, keratolytische, antifungale und antineoplastische Wirkstoffe, können aber u. a. selber antimikrobielle, antifungal und antiviral und antiphlogistisch (topisch) wirksam sein.

25 Insbesondere beschreibt die vorliegende Erfindung eine pharmazeutische Zubereitung zur Herstellung von micellaren gelösten hydrophoben anorganischen Wirkstoffen wie Quecksilber-II-Cyanid, Zink, Wolfram und Antimon-Verbindungen sowie Salze der Phosphorsäure. Es wurde gefunden, daß diese anorganischen Verbindungen sowohl antivirale als auch antineoplastische Wirkungen haben.

30 Auch die Bildung von vesikulären Strukturen der quartären Ammoniumbasen von 4- und 3,5-substituierten Hexadecyl-pyridinium- Y^\ominus erfolgt spontan bei konstanter Temperatur, Druck, Ionenstärke einschließlich in Gegenwart von eingesetzten stöchiometrisch pharmazeutischen Wirkstoffen, welche sowohl vesikulär (Hohlräum) als auch micellar (doppelmembranartig) gebunden werden können.

35 Insbesondere bezieht sich die Erfindung auf ein verbessertes Herstellungsverfahren zur Erzeugung von multilamellaren Lipiddisketten auf der Basis von kationischen Tensiden, die dazu benutzt werden können, insbesondere lipophile (hydrophobe) pharmazeutische Wirkstoffe einzukapseln.

40 Die meisten bisher bekannten Verfahren leiden entweder an einer zu geringen Einkapselwirkung oder an einer Begrenzung der Materialtypen, welche eingeschlossen werden sollen, oder auch an beiden. So sind bekanntermaßen die meisten dieser Prozesse auf den Einschluß hydrophiler Materialien und pharmazeutischer Wirkstoffe beschränkt und können nicht wirkungsvoll den Einschluß von lipophilen pharmazeutischen Wirkstoffen vornehmen. Im Gegensatz dazu sind allerdeut verfügbaren Verfahren mit Ausnahme das von Banghan et al. (Biochim. Biophys. Acta 443: 629—634, 1976) nur für die Einkapselung biologisch aktiver Substanzen in oligo-multilamellaren oder unilamellaren Liposomen geeignet.

45 Ein besonderer Vorteil dieser pharmazeutischen Zubereitung auf der Basis vesikulärer Strukturen von N^\oplus -Tensiden ist die hydrophobe Einkapselung von pharmazeutischen Wirkstoffen. Eine besonders vorteilhafte Folge der durch Ultrallschallbehandlung und Gegenionen hergestellten großkalibrigen Vesikel ist darin zu sehen, daß die Gefahr des Austritts des pharmazeutischen Wirkstoffes aus der Bläschenhaut des Ansatzes reduziert oder eliminiert wird. Deshalb kann diese Form des quartären N^\oplus -Tenside auf der Basis von sechsgliedrigen Heterozyklen, insbesondere für das Einkapseln hydrophober pharmazeutischer Wirkstoffe herangezogen werden, die dazu verwendet werden können, um lokale z. B. örtlich begrenzte statt dynamische Wirkungen zu erzielen.

50 Während die meisten der bekannten Verfahren auf die Einkapselung hydrophiler Wirkstoffe beschränkt sind, kann mit dieser Erfindung die Einkapselung von hydrophoben pharmazeutischen Wirkstoffen vorgenommen werden. Versuche haben gezeigt, daß sogar anorganische lipophile pharmazeutische Wirkstoffe wie z. B. Quecksilber-II-Cyanid mit hoher Wirksamkeit eingeschlossen werden können und ihre pharmakodynamische Wirkung durch das Potenziierungsgemisch noch verstärkt werden kann.

55 Dieser Nachteil wird durch die neuen N-Tenside der allgemeinen Formel II und neuer Benzethonium-Verbindungen wie auch die Vesikel auf der Basis von N^\oplus -Tensiden entweder durch micellaren Einschluß der pharmazeutischen Wirkstoffe oder durch kovalente Verknüpfung der Wirkstoffe mit dem N^\oplus -Tensid unter Beibehaltung der äußeren morphologischen Form der gesamten Micella aufgehoben.

60 Bekannt ist die antibakterielle Wirkung von Chlorhexidin bei grampositiven und gramnegativen Bakterien, jedoch resistent gegen grammative Bakterien. Gefunden wurde, daß micellare Lösungen von quartären Ammoniumbasen gemäß der allgemeinen Formel I und insbesondere II die 2—4 Gew.-% Chlorhexidin hydrophob im micellaren Kern gebunden halten, die Resistenz gegen grammative Bakterien aufgehoben und ihre therapeutische Wirksamkeit im Verhältnis zum Chlorhexidin alleine verstärken. Die beobachteten Nebenwirkungen von Chlorhexidin wie Kontaktdermatiden, Hauteffekt topischer Art, Photosensibilität der Haut, finden bei verfahrensgemäßer Herstellung der micellaren Lösungen der N-Tenside der allgemeinen Formel I und II nicht statt.

Es ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung, die eingangs erwähnte Heterogenität von Form und Größe der Micellen auch in Gegenwart von Potenzierungsgemischen abzustellen. Es wird somit gewährleistet, daß eine monodisperse Form von kationischen organischen Ammoniumbasen auch in Gegenwart von pharmazeutischen Wirkstoffen und Potenzierungsgemischen bei der Herstellung erreicht wird.

Diese erfindungsgemäßen quartären organischen Ammoniumbasen beseitigen die oben geschilderten Nachteile der bislang herkömmlichen Invertseifen. So besteht außerdem großes Interesse sowohl an der therapeutischen Verwendung von quartären Ammoniumbasen, die sowohl als pharmazeutischer Wirkstoff fungieren und als Träger von Wirkstoffen unterschiedlichster Art, z. B. antimikrobieller, antiviraler, antifungaler oder antineoplastischer Natur, micellar aufnehmen können. Sie sollten daher die eingangs genannten, vor allem milieubedingten Nachteile nicht besitzen.

Die erfindungsgemäßen, mit pharmazeutisch kovalent verbundenen Wirkstoffe, wie z. B. Pyrimidin- und Purinabkömmlinge am N₁ bzw. N₇, auf der Basis von quartären Ammoniumbasen, haben den Vorteil

1. daß diese maskierten Antimetabolite aus der Pyrimidin- bzw. Purin-Reihe, keine intramolekulare Wechselwirkungen anionischer bzw. kationischer Natur eingehen. Sie sind neutral geladen (z. B. kein Nukleotidianion durch das Phosphat) und können daher ungehindert in die pro- bzw. eukaryontische Zelle diffundieren, so daß hohe intrazelluläre Antimetabolit- (z. B. 5'-Nukleotid)-Konzentrationen erreicht werden;
2. daß die pharmazeutischen Wirkstoffe durch N—C-Hydrolyse mittels der vorhandenen Enzymsysteme der germinalen bzw. eukaryontischen Zellen, erst am Target oder auch topisch freigesetzt werden;
3. durch die Erhöhung der Hydrophobizität der Alkyl- bzw. Aryl-Kette bzw. Restes am N⁶-Tensid wird die Membran-Permeabilität erhöht, so daß die pharmazeutischen Wirkstoffe quantitativ passiv in das Zytosol übertreten können. Im Gegensatz zu Di-Anionen oder Kationen, welche die Membran unter physiologischen pH-Bedingungen und Ionenstärken schwer passieren können, ist dies bei den verfahrensgemäßen N⁶-Tensiden ungehindert;
4. die hohe Hydrophobizität bedingt auch einen hohen Verteilungskoeffizient im System CHCl₃—H₂O bei pH 8,0;
5. durch die konzentrierte Aufnahme von hydrophoben bzw. hydrophilien pharmazeutischen Wirkstoffen wird zusätzlich zu den kovalent verankerten und die Wirkstoffkonzentration nach Penetration durch die germinale Membran, fungale Zellwand (Hemmung der Chitinsynthetase) oder virale Phospholipid-Doppelmembran durch einen Konzentrationsgradienten (extrazellulär — intrazellulär) erhöht. Dadurch resultiert eine geringe Anflutungszeit.

Im Gegensatz zu Liposomen als Träger von pharmazeutischen Wirkstoffen, wie sie z. B. in der US-Patentschrift 39 93 754 oder in der europäischen Patentschrift 01 02 324 genannt sind, haben diese hier erfindungsgemäß beschriebenen Micellen von quartären Ammoniumbasen die Vorteile,

1. daß sie wasserunlösliche Wirkstoffe micellar im sogenannten "liquid core" aufnehmen können, und dadurch sowohl topisch als auch enteral durch Öffnen der Micelle diese wasserunlöslichen Wirkstoffe kontrolliert freisetzen können, z. B. Rimantadin, Amantadin, Tromantadin, die bei Influenza-Viren bzw. Herpes Simplex-Viren sowohl der Haut als auch des Auges wirksam sind.
2. wasserlösliche Wirkstoffe können sowohl im Sternlayer als auch micellar gelöst werden, wenn sie selber hydrophobe Bereiche haben, wie z. B. Polen-Verbindungen, Tetrazykline, Aminoglykoside und aromatische Antimetabolite, z. B. Trifluorothymidin, Viderabin, Cytarabin, 5-Jod und 5-Fluor-desoxyuridin, 5-Ethyl-2'-desoxyuridin, Erythromycin und Nalidixinsäure.
3. Die hier erfindungsgemäß beschriebenen kationischen N-Tenside haben zwei spezifische Bindungsstellen mit hohen Bindungskonstanten ($K_B = 10 - 15 \mu\text{M}$) und großer Bindungskapazität (Kapazität 100 µg/Micelle); die eine ist bedingt durch die hydrophoben Wechselwirkungen zwischen dem "liquid core" der Micelle und dem hydrophoben Bereich des Wirkstoffes ($G = 15 - 20 \text{ kcal/Mol}$) als auch die $\pi-\pi$ -Wechselwirkungen der hier beschriebenen Wirkstoffe zwischen den N-Heterozyklen der N-Tenside und den pharmazeutischen Wirkstoffen, die zweite Bindungsstelle ist unspezifischer Art und ist an der Grenzfläche zwischen Sternlayer und hydrophobem Kern lokalisiert. Die Bindungskonstante liegt im Bereich von $K_B = 20 \text{ m}\mu$, die Bindungskapazität 100 – 200 µg/Micelle. Die unspezifischen Bindungsstellen liegen fast ausschließlich im Guy-Chapman-Layer. Im Gegensatz zu Liposomen, wo die Zahl der unspezifischen Bindungsstellen wesentlich höher ist, kann die Zahl der unspezifischen Bindungsstellen durch Zugabe von Ethanol/Glycerol ausgeschaltet werden, da die Kräfte, welche in dem Guy-Chapman-Layer wirken, durch Konzentrationen von Ethanol, Glycerin bis zu 30 Gew.-% ausgeschaltet werden, ohne die Bindungskapazität, -stärke der hydrophoben Kräfte bzw. im Stern-layer zu beeinflussen (nur Polarität und Konfiguration).
4. Die hier beschriebene Erfindung hat den Vorteil, daß die micellar eingeschlossenen pharmazeutischen Wirkstoffe nicht wieder den micellaren Verband verlassen, wie z. B. bei Liposomen, die nach den bisher bekannten Verfahren "lecken". Die "Dichtigkeit" ("sealing") der vorliegenden Erfindung von micellar eingeschlossenen Wirkstoffen ist z. B. am Beispiel von micellar gebundenen radioaktiv markierten Trifluorothymidin, Cytarabin und Idoxuridin nachzuweisen. Es wurde u. a. gefunden, daß Idoxuridin erst nach 200 Tagen 5 Gew.-% seiner ursprünglichen micellar eingeschlossenen Konzentration (2000 µg) im Falle von Hexadecyl-pyrimidin- oder Benzethonium-chlorid-Micellen verliert. Die entsprechenden Werte für radioaktiv markiertes Trifluorothymidin und Cytarabin liegen bei 210 und 300 Tagen (20°).
5. Nach dem Verfahren der vorliegenden Erfindung lassen sich diese Micellen mit den eingeschlossenen anorganischen und organischen Wirkstoffen bei pH = 7,0 auf einfache Weise ohne großen apparativen Aufwand in wässriger Phase herstellen, welche kleine, einfache Micellen mit einem Durchmesser von ca.

5 50–100 Å und große Micellen mit einem Durchmesser von 600–10 000 Å – je nach Gegenion – enthalten. Außerdem werden durch ein Gemisch von Glycerol/Ethanol im Verhältnis von 2 Gew.-% : 15 Gew.-% außerdem werden durch ein Gemisch von Glycerol/Ethanol im Verhältnis von 2 Gew.-% : 15 Gew.-% gegenüber Wasser beide Micellen verschieden Größe und Form sowohl in ihrer Form (Kugel, Hemizylinder, Stab, Diskus) als auch in ihrer Kompaktheit durch Senkung der KMK, wie auch durch Reduktion der freien Energie der gesamten Micelle in der wässrigen Phase infolge Verdünnung der Elektronendichte an den externen Oberfläche, stabilisiert. Mittels geeigneter Trennmethoden, z. B. HPLC, Ultrafiltration, Gelfiltration und/oder präparative Zentrifugation kann man kleine von großen Micellen präparativ trennen.

10 6. Die Stabilität, Haltbarkeit und Lagerfähigkeit dieser so hergestellten Micellen aus quartären organischen Ammoniumbasen, pH = 7,0, gegenüber Temperatur, Dichtigkeit ("sealing and leaking") und Lagerfähigkeit ist durch die Einlagerung der pharmazeutischen Wirkstoffe im hydrophoben Kern der Micellen im Verhältnis zu den Micellen ohne Wirkstoffe bei gleichen Y⁰ erhöht. Im Gegensatz zu den Liposomen tritt hier kein Schmelzen bei höherer Temperatur (> 40°C) ein, sondern bei verfahrensgemäßer Herstellung ändern sich die hydromechanischen Verhältnisse erst ab > 60°C. Da bei zunehmender Temperatur diese so hergestellten Micellen von quartären Ammoniumbasen eher eine Reduzierung im hydrodynamischen Radius eingenommen, daher kompakter werden, sind diese Art Micellen thermodynamisch stabiler als künstliche Liposomen oder Liposomen + quartäre Ammoniumbasen. Diese Vorgänge sind leicht im Routine-Verfahren durch inelastische Lichtstreuung bei der Herstellung zu prüfen.

15 7. Die Hydrophobizität bzw. die Penetration der H₂O-Moleküle in diese so hergestellten Micellen und deren Beeinflussung durch anorganische pharmazeutische Wirkstoffe, z. B. Hg(CN)₂, ZnEDTA, ZnSO₄, ZnO, Wolframsäure-antimonat, K₁₈(K_W₂₁Sb₉O₆)₇, als auch der organischen Substanzen ließ sich durch NMR-Spektroskopie nachweisen:

20 Am Beispiel des 8-Ketohexadecylpyridinium-chlorid (8-KHPCl) kann man die erfindungsgemäße Anwendung der Aufnahme von pharmazeutischen Wirkstoffen demonstrieren. Folgerichtig wurde nun mehr gefunden, daß eine chemische Verschiebung von 146,6 ppm für eine 0,1molar micellare Lösung in Wasser auftritt, die jedoch durch z. B. Hg(CN)₂ nach 147,2 ppm verschoben wird. Micellen in wässriger Lösung, die 0,05molar an 8-KHPCl und 0,2molar an CPCl (Cetylpyridiniumchlorid) sind, ergaben allerdings eine chemische Verschiebung von 147,2 ppm für das ¹³C-Carbonyl-Signal von 8-KHPCl. Vergleicht man diese beiden Zahlen mit den Verschiebungen von 8-KHPCl in Methanol (145,7 ppm) und Acetonitril (144,0 ppm) wird deutlich, daß die CO-Gruppe in dieser Micelle eine weitgehend wässrige Umgebung einnimmt. Hg(CN)₂ spielt hierbei eine doppelte Rolle, die damit auch die therapeutische Breite in vitro bestimmt: der hydrophobe Charakter des Hg(CN)₂ bewirkt eine hohe Löslichkeit im hydrophoben Kern von z. B. Hexadecylpyridiniumchlorid als Monomer und bedingt eine chemische Verschiebung von δ₈ 27,5 ppm ¹³C der CH₂-Kette auf 32,5 ppm, während in 8-KHPCl-Micellen Quecksilber-II-cyanid in der Nähe der Ketogruppe (C₈) als Hg(CN)₄ in H₂O (siehe oben) gelöst ist und durch diese H₂O-Löslichkeit ist die Konzentration von Hg(CN)₄ limitiert.

25 Abb. 5 zeigt die Abhängigkeit der Extinktion der micellar eingeschlossenen anorganischen Wirkstoffe und des N-Phosphono-acetyl-L-aspartats in Hexadecylpyridiniumchlorid.

30 Legenden zu den Abbildungen, soweit sie noch nicht in der Beschreibung enthalten sind

40 Abb. 12:

- 1) Abhängigkeit des Stokes'-Radius (hydrodynamischer Radius) von N-Cetyl-4-methyl-imidazolium-chlorid mit micellar eingeschlossenem Rimantadin gemessen durch inelastische Laser-Lichtstreuung von der Temperatur
- 2) Abhängigkeit des Stokes'-Radius von N-Hexadecyl-5-carboxamid-chlorid mit micellar eingeschlossenen 5-Fluor-cytosin von der Temperatur
- 3) Abhängigkeit des Stokes'-Radius von 24-Dihydroxy-5-methyl-hexadecyl-pyridinium-chlorid mit micellar eingeschlossenem Gentamycin von der Temperatur

45 Abb. 8:

- 1) Abhängigkeit des Stokes'-Radius von Benzyldimethyl-[2-[2-(p-1,1,3,3-tetramethylbutyl-p,p'-dimethyl-phenoxy)ethoxyethyl]ammonium-chlorid mit micellar eingeschlossenem Viderabin von der Temperatur
- 2) Abhängigkeit des Stokes'-Radius von Benzyldimethyl-[2-[2-(p-1,1,3,3-tetramethylbutyl-p,p'-dimethyl-phenoxy)ethoxyethyl]ammonium-chlorid mit 5-Tri-Fluor-thymedin von der Temperatur

50 Abb. 7:

- 1) Abhängigkeit des Stokes'-Radius von 8-Ketohexadecyl-pyridinium-chlorid mit micellar eingeschlossenem Z-Miconazol von der Temperatur
- 2) Abhängigkeit des Stokes'-Radius von 8-Ketohexadecyl-pyridinium-chlorid mit micellar eingeschlossenem Z-Miconazol + Hg(CN)₂ von der Temperatur

55 Abb. 11:

- 1) Abhängigkeit des Stokes'-Radius von 3,5-Bis[n-hexadecyloxy]carbonyl]-N-methyl-pyridiniumchlorid mit lamellar eingeschlossenem Amanitin von der Temperatur; nicht ultraschallbehandelt
- 2) Abhängigkeit des Stokes'-Radius von 3,5-Bis[n-hexadecyloxy]carbonyl]-N-methyl-pyridiniumchlorid mit lamellar eingeschlossenem Amanitin von der Temperatur; ultraschallbehandelt
- 3) Abhängigkeit des Stokes'-Radius von 3,5-Bis[n-hexadecyloxy]carbonyl]-N-methyl-pyridiniumchlorid mit lamellar eingeschlossenem Rimantadin von der Temperatur; ultraschallbehandelt

Abb. 13:

- 1) Abhängigkeit des Stokes'-Radius von N-Hexadecyl-pyridinium-chlorid und Mizellar eingeschlossenem $\text{Hg}(\text{CN})_2$ von der Temperatur; nicht ultraschallbehandelt
- 2) Abhängigkeit des Stokes'-Radius von N-Hexadecyl-pyridinium-chlorid und Mizellar eingeschlossenem $\text{Hg}(\text{CN})_2$ von der Temperatur; ultraschallbehandelt.

5

10

15

20

25

30

35

40

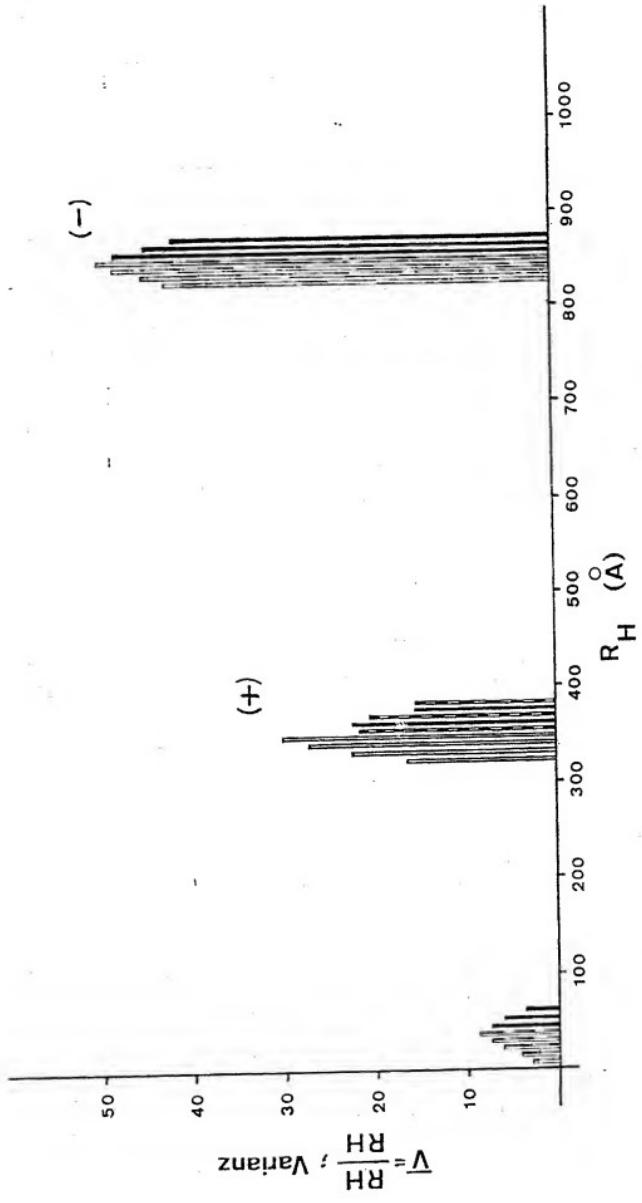
45

50

55

60

65



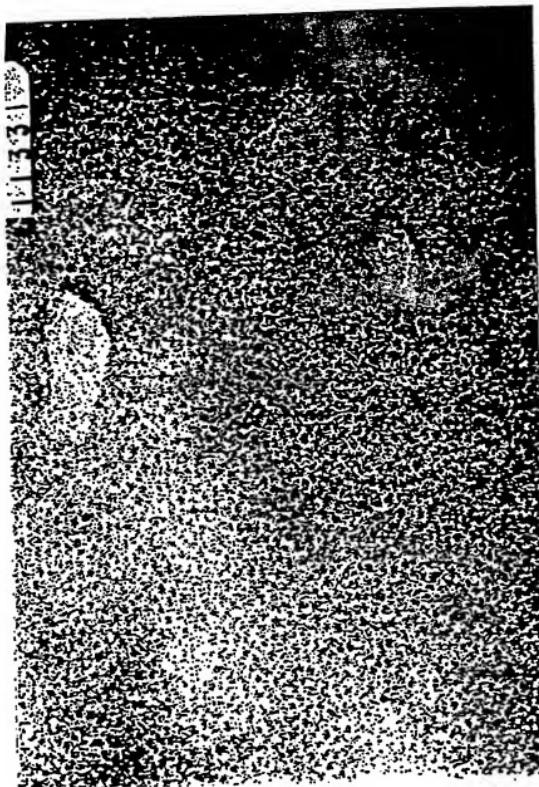


FIG. 2

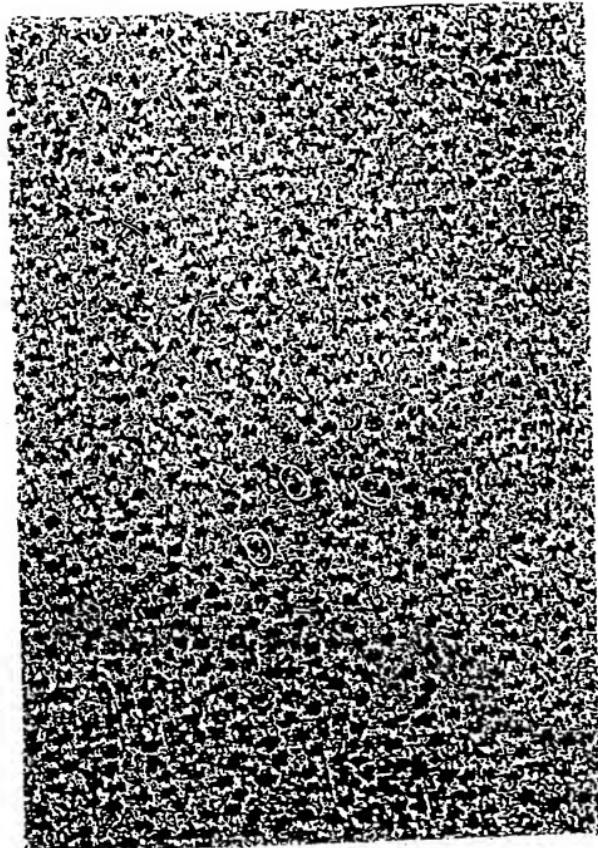


FIG. 3

Abb. 4

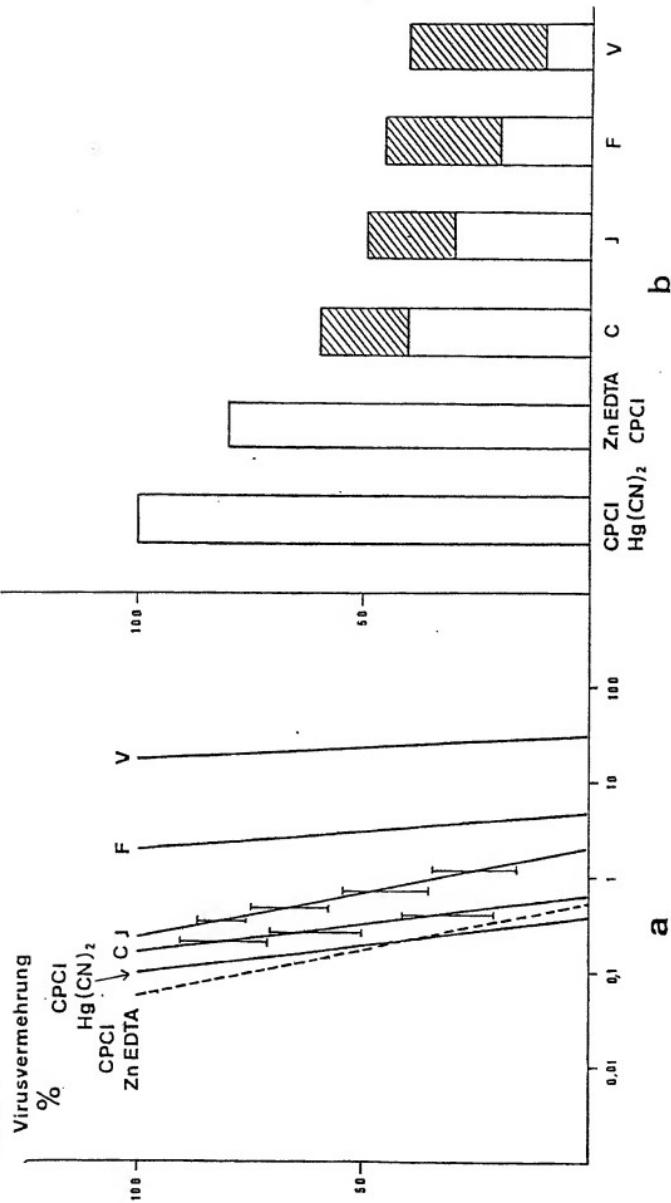
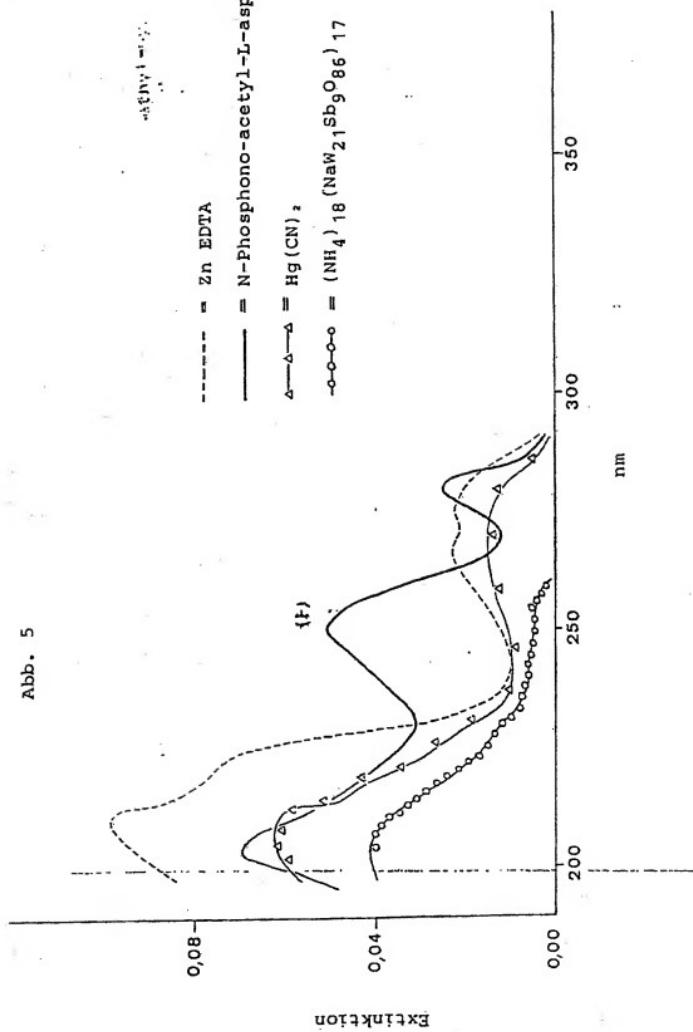
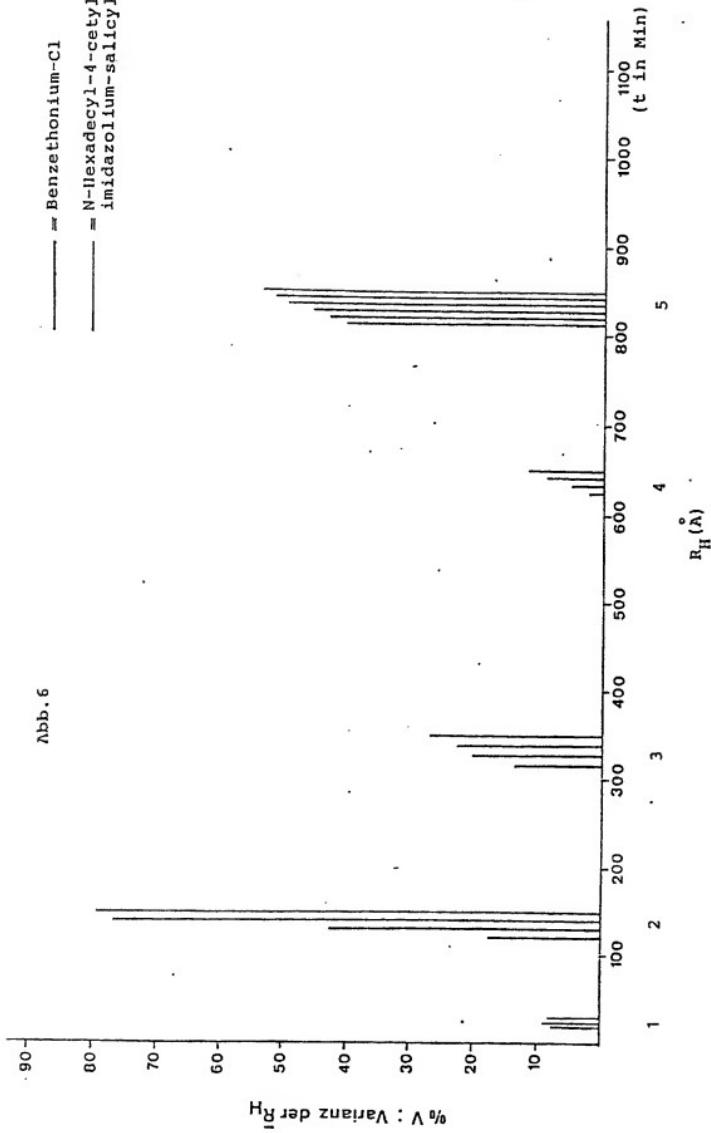
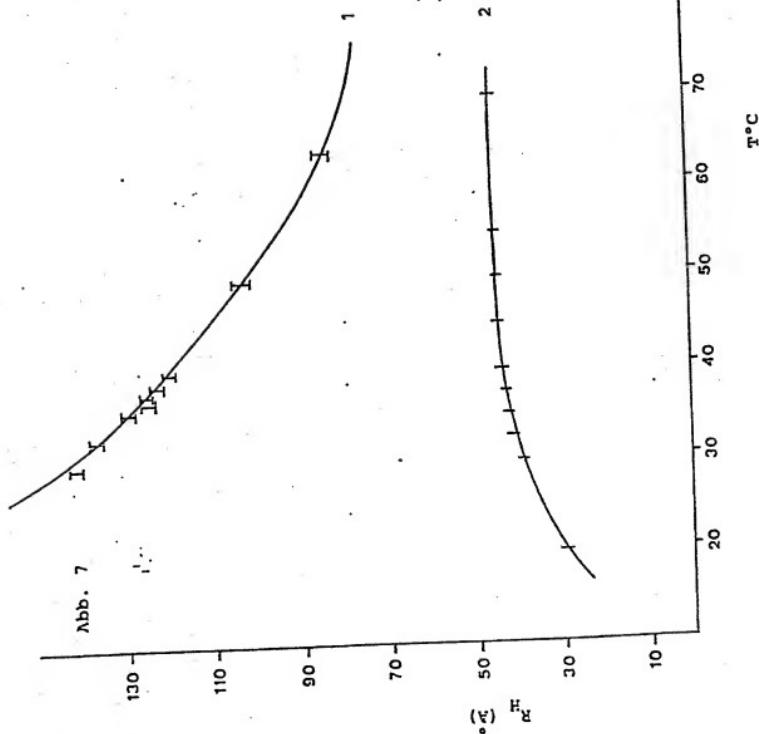


Abb. 5





$\% V : \text{Varianz der } R_1$



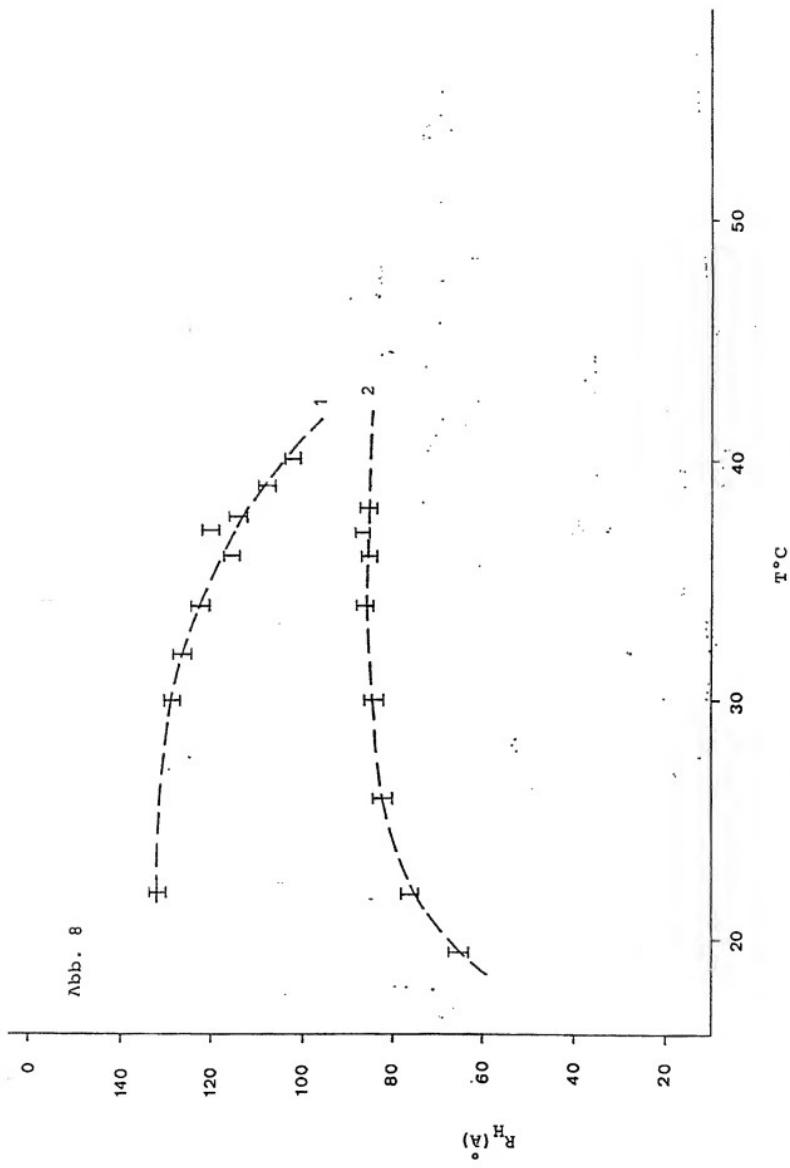


Abb. 9

— = N-Dodecyl-5-carboxamid-pyridinium-Fumarat pH 5,8

— = N-Dodecyl-5-carboxamid-pyridinium-Fumarat pH 5,8 +
Atropin-HCl

..... = Cetyl-pyridinium-chlorid, pH 5,5 + Hg(CN), Atropin-HCl

.... = Cetyl-pyridinium-chlorid, pH 5,5

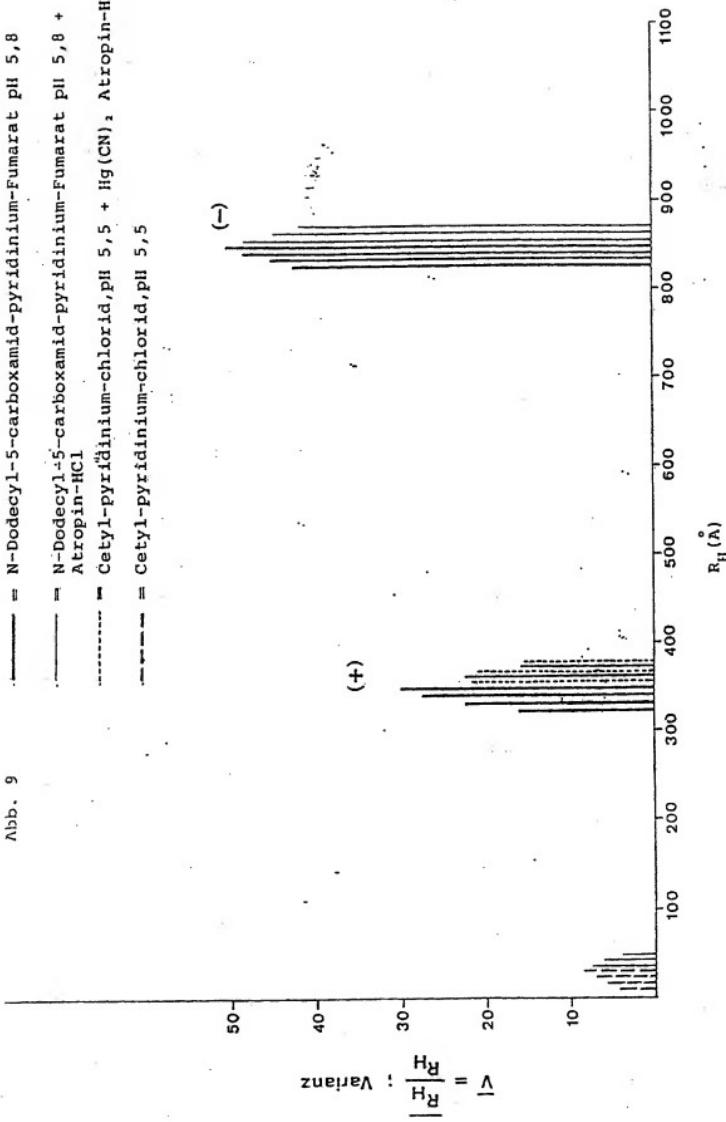
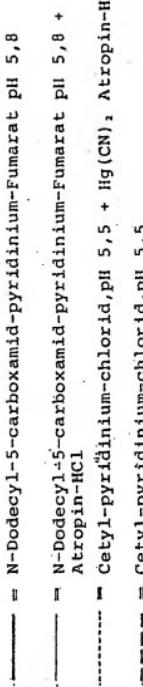


Abb. 10

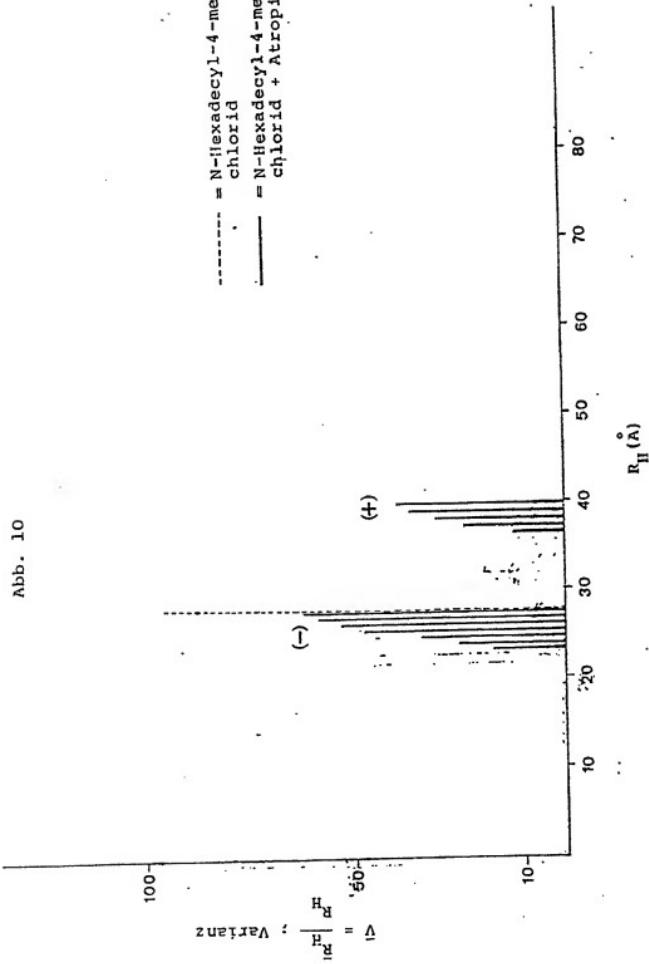


Abb. 11.

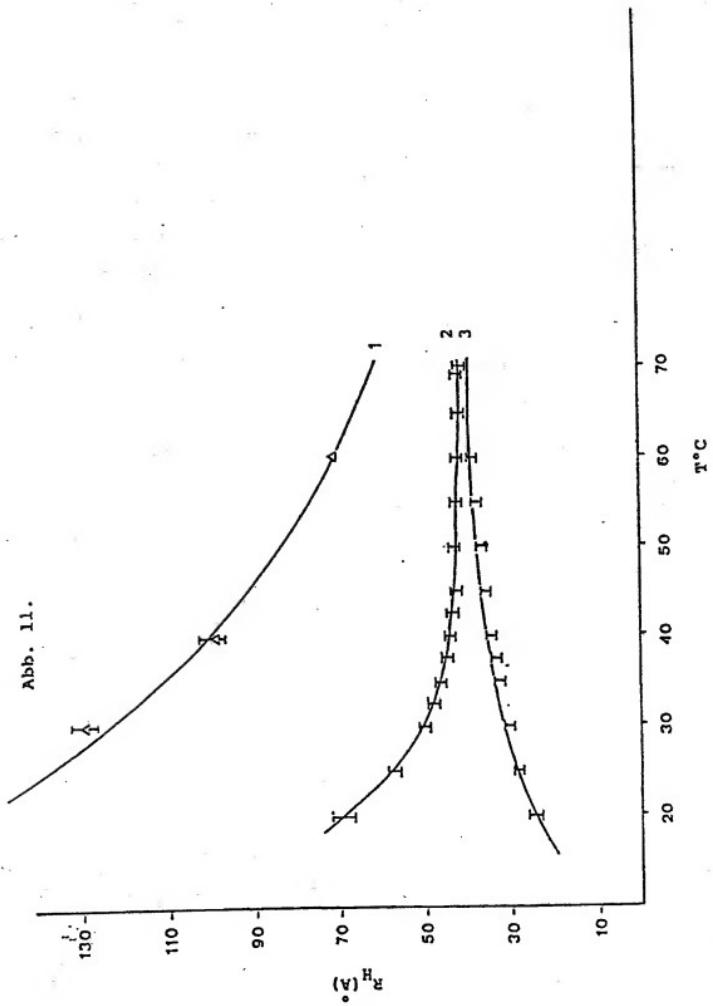


Abb. 12

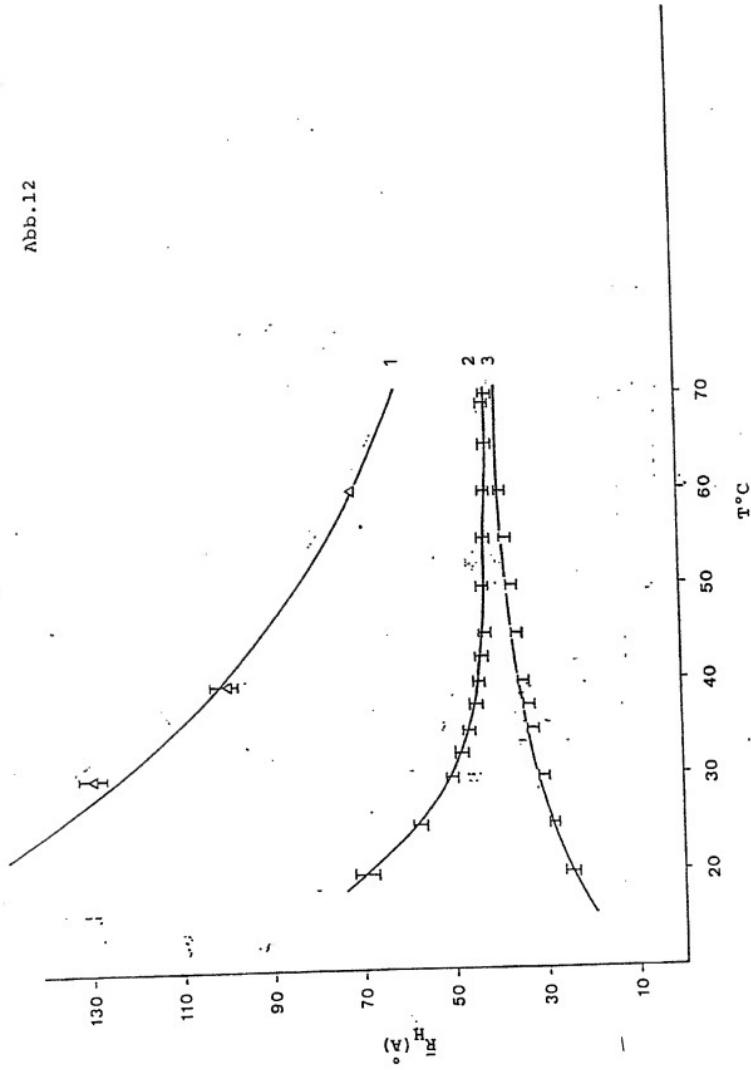


Abb. 13

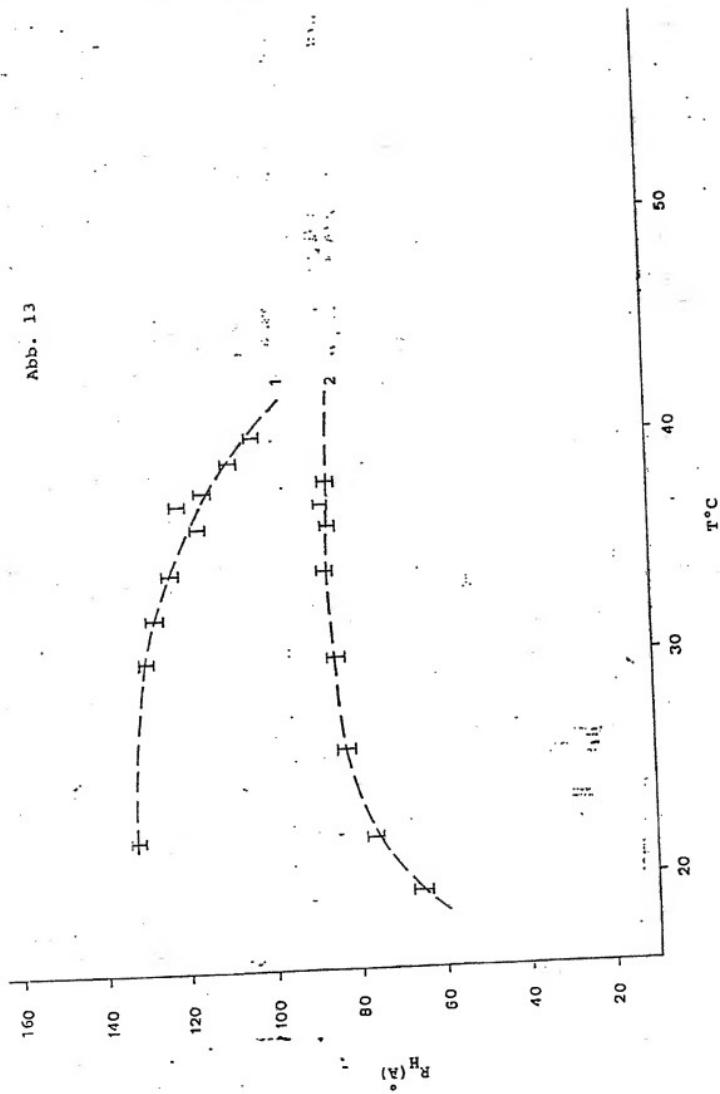


Abb. 14

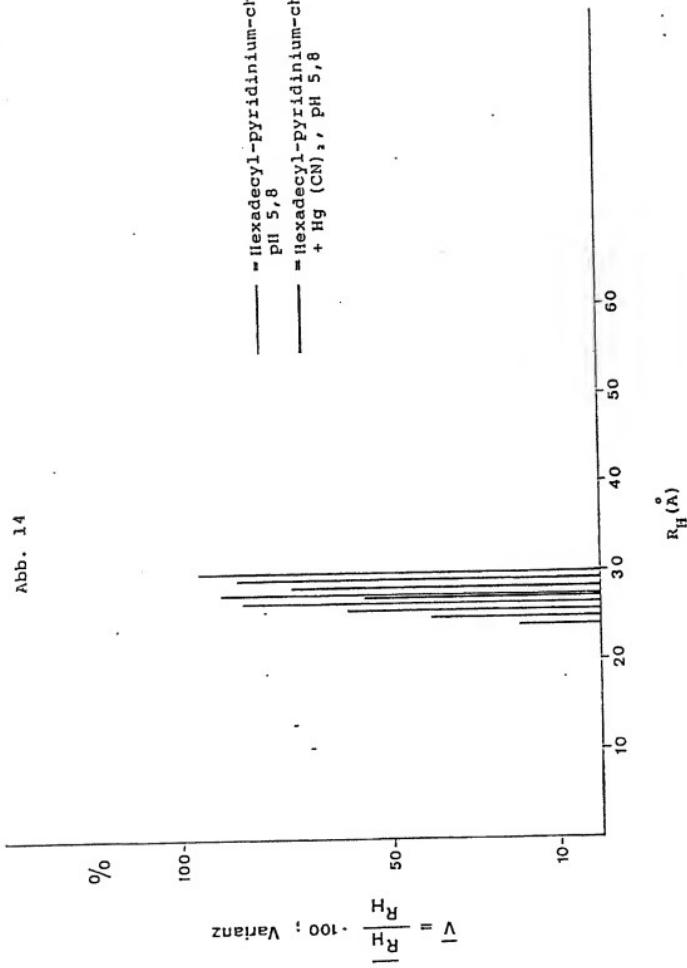
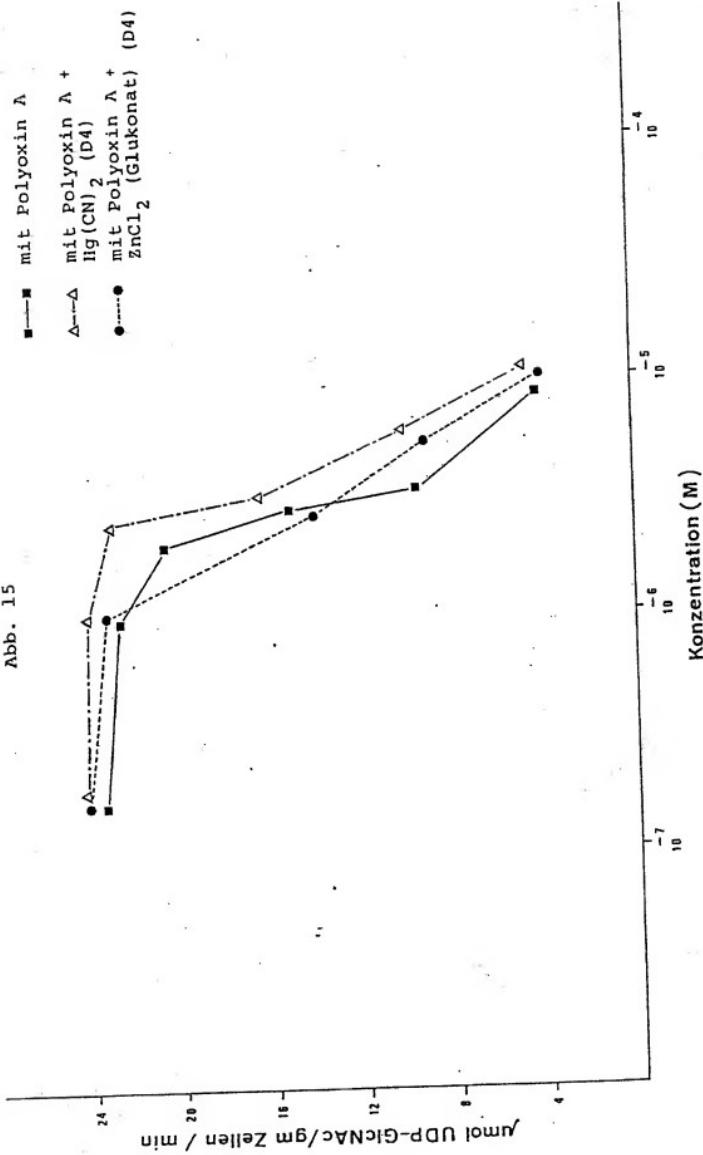


Abb. 15



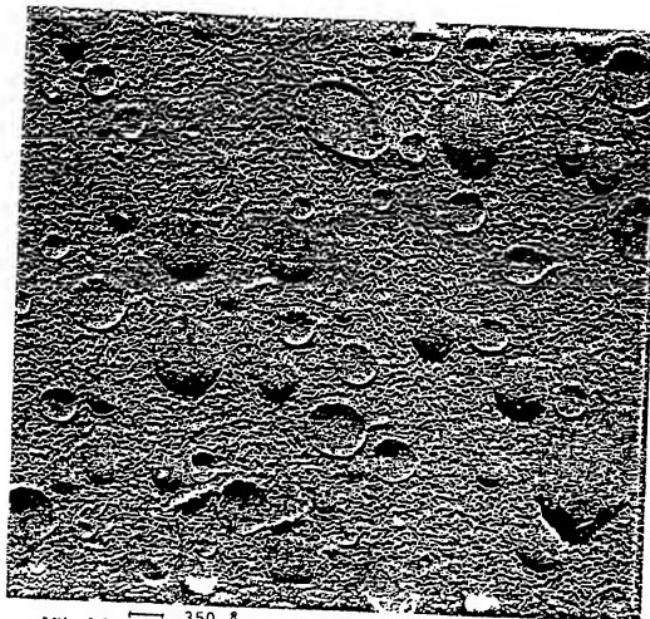


Abb.16 350 Å

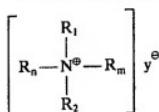
"Freeze fracture" elektronenmikroskopische Aufnahme von Vesikeln des N^{\oplus} -Tensides 3,5-bis (n-hexadecyloxy)carbonyl - N -methyl-pyridiniumchlorid einschließlich der eingeschlossenen Polyoxin A gemäß Arbeitsvorschrift.
Es zeigt die verschiedenen Größenordnungen der Vesikel, wenn nicht nach Größenordnung getrennt wird.

Abb.16
"Freeze fracture" elektronenmikroskopische Aufnahme von Vesikeln des N^{\oplus} -Tensides 3,5-bis(n-hexadecyloxy)carbonyl-N-methyl-pyridiniumchlorid einschließlich der eingeschlossenen Polyoxin A gemäß Arbeitsvorschrift.

Es zeigt die verschiedenen Größenordnungen der Vesikel, wenn nicht nach Größenordnung getrennt wird.
Im folgenden wird eine Abwandlung der Erfindung beschrieben, die insbesondere N -alkylierte quaternäre Stickstoffhaltige Heterozyklen betrifft.

Stand der Technik

Bekannt sind die quartären Ammoniumbasen mit tensidartiger Wirkung der allgemeinen Struktur (I)



wobei im allgemeinen

- R₁ ein Alkylrest mit 1–12 C-Atomen
 R₂ ein Alkylrest mit 1–12 C-Atomen
 R_n ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 10–20 C-Atomen oder ein Alkenylrest mit 8–10 C-Atomen oder ein 5- oder 6gliedriger aromatischer Heterozyklus mit einem oder 2 Stickstoffatomen und
 5 R_m ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 10–20 C-Atomen oder ein Alkenylrest mit 8–10 C-Atomen oder ein 5- oder 6gliedriger aromatischer Heterozyklus mit einem oder 2 Stickstoffatomen
 y[⊖] ein einwertiges Anion

ist.
 10 Verbindungen dieser allgemeinen Formel sind zum Teil im Tensid-Taschenbuch, herausgegeben von Dr. H. Stache, Carl-Hauser-Verlag, München Wien, 1981, Seite 8/9, beschrieben worden.
 Auch sind Teile dieser Verbindung Gegenstand einer europäischen Patentanmeldung, Anmelde-Nr. 838103380 vom 24. 07. 1983, wobei diese Tenside zur Herstellung von unilamellaren Liposomen in wäßriger Phase zur Dispergierung angewendet werden.

15 Hierbei ist zu berücksichtigen, daß diese bekannten N[⊕]-Tenside der allgemeinen Formel I sowohl micellare als auch vesikuläre Strukturen in wäßrigen und unpolaren Lösungsmitteln bilden (siehe z. B. J. Fendler, Acc. Chem. Res. 1976, 9, 153; H. H. Paradies, J. Phys. Chem. 1986, 90, 5956; H. H. Paradies, 1982, Angew. Chem. 10, 737; Angew. chem. Int. Ed. Engl. 1982, 21, 765, Supplement 1982, 1670–1681) und hier auch definierte, je nach Aufgabenstellung, bestimmte chemische und biophysische Reaktionen, micellar katalysieren.

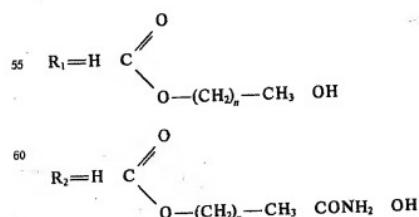
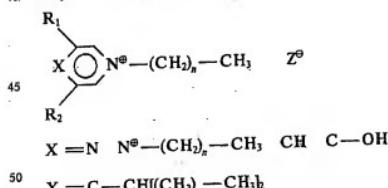
20 Dagegen sind kationische Tenside mit einem quartären Stickstoff innerhalb eines π-Überschusses oder π-Mangel-Aromaten, substituiert oder nicht im Kern substituiert, weniger gut bekannt. Es liegen Beschreibungen, z. B. für Hexadecyl-pyridinium-Halogenid (Cetylpyridinium-Halogenid), siehe u. a. Merck-Index 9, Chinolin-, (siehe K. Lindner, in Tensid-Textilhilfsmittel-Waschrohstoffe (1964, Bd. 1, 987) und für Benzthiazolium-Salze (Demande de Brevet Européen 854008760 vom 06. 05. 1987 sowie BE 660 802 von 08. 03. 1965) vor, und zwar mit verschiedenen Alkylkettenlängen und Gegenionen mit Anwendungen in der Photographie und Elektronenübertragung durch geeignete Bildung von Carge-Transferkomplexen.

25 Es handelt sich hier allerdings um 2-Methyl- bzw. 2-substituierte Benz-thiazolium-Verbindungen mit variabler hydrophober Alkylkettenlänge von 12–30 Kohlenstoffatomen am Heterozyklus des an kondensierten Benzolringes.

30 Weiterhin sind nach dem Stand der Technik die 2-substituierten Imidazoliumsalze und 2-Thiazolium-Verbindungen beschrieben (siehe Tensid-Taschenbuch, H. Stache, 2. Auflage, 1981, Seite 8/9), ohne allerdings KMK und andere micellare Eigenschaften anzugeben. Entsprechendes ist auch für die Imidazoliumverbindungen beschrieben worden, siehe z. B. Tensid-Textilhilfsmittel-Waschrohstoffe- K. Lindner, 1964, 993; wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.

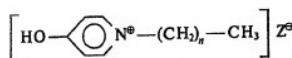
35 Für vesikuläre Verbindungen mit einem Pyridinring als Aromaten sind nur 4- bzw. 3,5-Alkyl- bzw. Alkoxy-Verbindungen beschrieben worden, welche am quartären Stickstoff eine Methylgruppe enthalten (siehe z. B. Sudhölter et al 1982, J. Amer. Chem. Soc. 104, 1069, Sudhölter et al 1979, J. Amer. Chem. Soc. 102, 2467).

Einige Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, neue N-alkylierte quaternäre stickstoffhaltige Heterozyklen zu schaffen. Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch N-alkylierte quaternäre stickstoffhaltige Heterozyklen der allgemeinen Formel



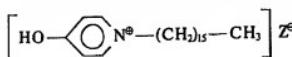
65 n 8 bis 20, insbesondere 15 und
 Z[⊖] Chlorid, Bromid, Jodid, Maleat, Formiat, Acetat, Propionat, Hydrogensulfat, Malat, Fumarat, Salizylat, Alginat, Glukonat, Glukoronat, Galaktorarat, Ethylsulfat oder Hydrogenphosphat H₂PO₄[−]

Vorzugsweise Ausführungsformen der Erfindung sind:



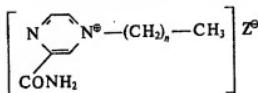
wobei Z^{\pm} die vorstehenden 17 Anionen und $n = 8-20$ bedeuten.

3. Hexadecyl-4-hydroxypyridinium der Formel



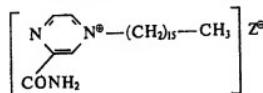
wobei Z^{\ominus} die vorstehenden 17 Anionen und $n = 8-20$ bedeuten.

3,4-n-Alkyl-pyrazinium-2-carboxamid-Verbindungen der Formel



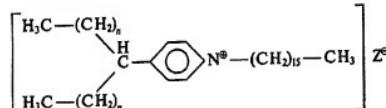
wobei Z^{\pm} die vorstehenden 17 Anionen und $n = 8-20$ bedeuten.

4,4-Hexadecylpyrazinium-2-carboxamid der Formel



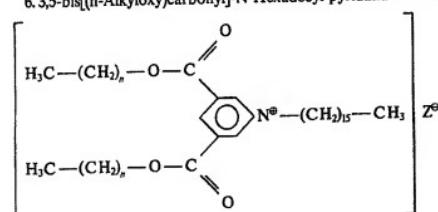
wobei Z^{\pm} die vorstehenden 17 Anionen und $n = 8-20$ bedeuten.

5.4-[1,1-bis-n-Alkyl(Niederalkyl)]N-Hexadecylpyridinium-Verbindungen der Formel



... und \pm zu den vorstehenden 17 Anionen und $n = 8-20$ bedeuten.

6.3.5 bis 7.2 Alkoxy)carbonyl-N-Hexadecyl-pyridinium-Verbindungen der Formel



wobei Z die vorstehenden 17 Anionen und $n = 8-20$ bedeuten.

Herstellung von aufbauungsgemäßen *n*-alkylierten quaternären stickstoffhaltigen Heterozyklen

a) Allgemein zur Herstellung

Diese kationischen Tenside sind dadurch charakterisiert, daß sie eine sehr kleine Micellbildungskonstante (KMK) von ungefähr $1,0 - 10^{-7} - 1,5 \times 10^{-7}$ Mol/Liter haben, sehr stark antimikrobiell und antifungal wirksam sind, keine Polydispersität in Gegenwart von anorganischen Anionen bzw. Potenzierungsgemischen zeigen, und z. T. selbst mikrobielle Stoffwechselprodukte (Antimetabolite) sind, die nicht toxisch für die Wirtzelle sind.

Die Ausbildung der salzartigen Struktur dieser Klasse von kationischen Tensiden der Form ($\text{HET}=\text{N}^+$ — $(\text{CH}_2)_x-\text{CH}_3\text{Y}^+$) ist u. a. in der Elektronendichte-Verteilung der heteroaromatischen Kerne bzw. in ihrer Basizität, einschließlich des Einflusses der Substituenten, begründet. Eine notwendige Bedingung, welche zur Ausbildung von quartären Salzen dieser fünf- und sechsgliedrigen heteroaromatischen Klasse führt, besteht darin, daß die Elektronendichte an Stickstoff, welcher quartär wird, nach MO-SCF-Rechnungen einen Betrag von $-0,08$ (z. B. Pyrazin-N₄) bis $-0,159$ (z. B. Imidazol-N₁, Purin-N₇) haben muß. Diese Stabilität der einzelnen hier beschriebenen heterozyklischen kationischen Tenside wird außerdem noch durch ihre Symmetrie und Kettenlänge der Alkykette am quartären Stickstoff bestimmt:

Im Falle des Imidazols, Benzimidazols z. B. wird durch die Ausbildung des Salzes am quartären Stickstoff N₁ 10 und das freie Elektronenpaar am N₃ und der dadurch bedingten hohen Symmetrie stabilisiert. Ähnliches gilt für das H₉-Tautomer des Purins und seiner symmetrisch angeordneten Substituenten, welche die negativen Ladungen am N₁ ($-0,124$), N₃ ($-0,108$) und N₉ ($0,149$) dergestalt beeinflussen, daß die Quartärisierung am N₉ bevorzugt wird, indem sich die o. g. Reihe N₁ \rightarrow N₃ \rightarrow N₉ umkehrt. Durch die Wahl von geeigneten Lösungsmitteln kann man die Ausbeuten erhöhen. Während für Pyridin-, Pyrimidin- und Imidazolreste symmetrische Effekte am Kern eine wesentliche Rolle spielen, ist z. B. bei Pyrazin der elektronische Effekt in der 2-Stellung 15 bedeutend, jedoch gibt es auch sehr starke induktive Effekte (z. B. 2-Amino-Gruppe), weniger als Mesomere. Dies gilt auch für das Pyrazol.

Die Länge der Alkykette am quartären Stickstoffatom bestimmt nicht nur Schmelzpunkt und Hydrophobizität der später in wäßrigen Lösungen gebildeten kationischen Micellen, sondern auch die Ausbeuten nehmen mit zunehmender Kettenlänge ab, während die Reaktionszeiten z. B. in Nitrobenzol oder 2-Ethoxyethanol zunehmen.

Stabile und leicht kristallisierbare Verbindungen werden für C₁₂–C₁₈ erhalten, wobei das Gegenion Z⁹ ausnahmslos Bromid und Chlorid ist. Die anderen Verbindungen können leicht aus Aceton oder Chloroform umkristallisiert werden. Die entsprechenden Jodverbindungen sind temperatur- und flichtempfindlich.

25

b) Spezielle Herstellung

1. Die Verbindungen des substituierten Pyridins als sechsgliedriger Heterozyklus lassen sich aus den entsprechenden substituierten Alkylbromiden oder Jodiden in Methanol bei 35°C und substituierten Pyridinen mit einer Ausbeute von 70% herstellen. Die entsprechenden molaren Mengen des substituierten Alkylbromides, die fast alle im Handel erhältlich sind, aber durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) präparativ nachgereinigt werden müssen, werden zunächst in Methanol (10facher Volumenüberschuß gemessen am substituierten Pyridin) gelöst, und unter Stickstoff die stöchiometrische Menge des jeweils substituierten Pyridins, das ebenfalls in Methanol gelöst ist, unter Röhren zugetropp. Es wird über 6 Stunden unter Röhren am Rückfluß bei 70°C erhitzt, so daß die Reaktionsausbeute fast quantitativ ist. So ist z. B. die Ausbeute von Hexadecyl-4-hydroxy-pyridiniumchlorid oder Bromid in Methanol als Lösungsmittel 95%, mit Ethanol 80% und Ether/Ethanol nur 40%. 3,5-Dihydroxy-dodecylpyridinium-bromid bildet sich quantitativ nach der vorhergehenden Vorschrift aus Dodecyl-bromid und 3,5-Dihydroxy-pyridin in siedendem Chloroform nach 4 Stunden (Schmelzpunkt 180°C) siehe Tabelle 1.
2. Reinigung der entsprechenden Pyridiniumverbindungen. Durch wiederholtes Umkristallisieren aus Gemischen von Methanol/Ether, beginnend mit 40/60 (v/v); 50/50 (v/v) und schließlich 90/10 (v/v) erhält man die gewünschten Produkte mit konstantem Schmelzpunkt, einheitlicher Molekulargewichts- und spezifischer oberflächenaktiver Eigenschaften (gemessen durch die Konzentrationsabhängigkeit der Oberflächenspannung). Außerdem zeigen diese Verbindungen die vorne geschilderten typischen ¹H-NMR-Signale. Die zahlreichen CH₂-Gruppen und die CH₃-Gruppe erzeugen eine deutlich sichtbare Absorptionschwingerung im IR-Spektrum bei 2930 cm⁻¹ und 2850 cm⁻¹ (Methylengruppe) eine mittelschwache Bande bei 2960 cm⁻¹ und eine schwache bei 2870 cm⁻¹, welche der Methylgruppe zugeordnet werden kann.

Eine schnelle und quantitative Trennung der n-Alkyl-pyridiniumhalogenide von nicht umgesetzten n-Alkylbromiden und Pyridin wird durch präparative Hochdruckflüssigkeitschromatographie auf einer RP18-Säule mit Hilfe des Elutionsgemisches bestehend aus 60% (v/v) Methanol (Ethanol) und Acetonitril 40% (v/v) bei einem isokratischen Säulendruck von 0,53 atm und einer UV-Detektion als Monitor bei 260 nm erreicht.

Herstellung von 3,5-[(n-Alkoxy)-carbonyl]Pyridinium-N-Alkylen

55 Die entsprechenden 3,5-bis[(n-Alkoxy)-carbonyl]N-Alkyde des Pyridins können mit großen Ausbeuten aus den entsprechenden Reaktionen der Pyridin-(3,5)-di-karbonsäurechloride mit den entsprechenden N-Alkyalkoholen in Aceton oder Di-isopropyl-keton zu den jeweiligen 3,5-bis[(n-Alkoxy)-carbonyl]-Pyridin-Verbindungen mit entsprechender weiterer Reaktion mit den n-Alkyl-Halogeniden, insbesondere von Alkylijodiden, in Gegenwart von Silberchlorid in 20% (v/v) Ethanol-Wasser hergestellt werden. Das präzipitierte Silberjodid wird abfiltriert und das Lösungsmittel wird unter Wasserstrahlvakuum abgezogen.

Die als Zwischenprodukt entstandenen 3,5-bis[(n-Alkoxy)-carbonyl]-Pyridine sind kristalline Verbindungen und sind u. a. in Ethanol, Propanol und Dimethylsulfoxid beim Erwärmen gut löslich und können daraus umkristallisiert werden. Die farblosen Kristalle kristallisieren entweder mit einem Molekül Wasser, Ethanol oder Dimethylsulfoxid.

60 Im ¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃/Me₄Si) beobachtet man in Abhängigkeit von der Wasserconzentration bei $\approx 8,4$ ppm ein charakteristisches H₂O-Signal.

Ein weiteres Verfahren zur Herstellung dieser speziellen Verbindungen in einem Reaktionsschritt besteht im

Umsatz von 3,5-substituierten Magnesium-organischen Verbindungen des Pyridins, die nach Vorschrift beschrieben (H. H. Paradies, M. Görbing, Angew. Chem., 81, 293, 1969; Angew. Chem. Int. Ed. 8, 279, 1969; Paradies, H. H., 1974, Naturwissenschaften 61, 168) leicht und mit guten Ausbeuten hergestellt werden können, mit den entsprechenden n-Alkylhalogeniden, insbesondere mit den entsprechenden Bromiden, in n-Hexan- oder Cyclohexan nach längeren Kochen am Rückfluß fast quantitativ zu erhalten.

Die 3,5-bis(n-Alkoxy)-carbonyl]N-Alkyl-Pyridinium-Salze werden alle für ($n = 8-20$ aus Aceton/Wasser 40/60 (v/v) umkristallisiert (Tabelle 1).

Charakteristische Signale im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum dieser erfindungsgemäßen Verbindungen in $\text{CDCl}_3/\text{Me}_4\text{Si}$: δ 0,85 (6 H, t, $J \approx 5$ Hz); $\delta \approx 1,19-1,30$ (28 H -72 H, m, für n_8 bis n_{20}); 4,40 (4 H, t, $J < 2$ Hz); 5,03 (3 H, s) 9,20 (1 H, t, $J \approx 1,8$ Hz) und 10,00 (2 H, d, $J < 2$ Hz).

Die Tabelle 1 zeigt die physikalisch-chemischen Eigenschaften dieser Verbindungen in Abhängigkeit vom Anion und die entsprechenden durch inelastische Lichtstreuung gemessenen hydrodynamischen Radien (Tabelle 2).

Herstellung der 3-substituierten N-alkylierten bzw. N,N-dialkylierten quaternären Salze des Pyrazins (1,4-Diazins)

Die Quaternisation des Pyrazins am N(4), wenn in 2-Stellung substituiert ist, erfolgt mit 50%iger Ausbeute mit n-Alkyl-halogeniden in methanolischer Lösung, wenn z. B. in 2-Stellung ein Halogen oder eine Carboxamid(Carbamoyl)-Gruppe angesiedelt ist. Bei großem Überschub, in Gegenwart von HgBr_2 und n-Alkyl-Bromiden und in Propanol entstehen quantitativ die N,N'-bis-Alkyl-2-carboxamid-Pyrazinium-Verbindungen.

Die Herstellung der 2-substituierten N(4) Pyrazinium-Verbindungen werden analog erhalten, wie bei den Pyridinium-Salzen verfahren wurde. Für eine quantitative Trennung der immer mit entstehenden N,N'-bis-Verbindungen des Pyrazins (1,4-Diazins) trennt man zweckmäßigerweise auf einer RP 18-Säule durch präparative Hochdruckflüssigkeitsspektromatographie die mono- von der di-alkylierten Form des Pyrazins auf. Das Elutionsgemisch besteht aus 60% (v/v) Propanol, Propylchlorid 30% (v/v) und 10% (v/v) Dimethylsulfoxid, das 1 Gew.-% MgCl_2 enthält. Die Säule wird bei einem Säulenendruck von 10 atm isokratisch mit einer UV-Detektion bei 280 nm in Operation gebracht. Es eluiert zuerst das mono-, dann das di-alkylierte Pyrazinium-Salz.

Die 4-[1,1-bis(n-Alkoxy)-alkyl]-pyridinium-Salze werden durch Umsatz der entsprechenden 1,1-bis-n-Alkyl-Halogenide mit 4-Pyridin-magnesium-halogenid in ethischer Lösung hergestellt und anschließend, wie vorne beschrieben, in Gegenwart von Silbernitrat in Aceton mit den entsprechenden n-Alkyl-Jodiden bzw. Bromiden umgesetzt, analog wie bei der Herstellung der 3,5-bis(n-Alkoxy)-carbonyl]N-Alkyl-pyridinium-salze beschrieben.

Die entsprechenden 4-[1,1-bis(n-Alkyl)-]pyridinium-Verbindungen können u. a. fast quantitativ durch Umsatz von 1,1-bis-n-Alkyl-bromiden und Pyridin in Gegenwart von HgBr_2 und Bromoform im Autoklaven bei 100°C und 20 atm fast quantitativ erhalten werden.

Die erhaltenen 4-[1,1-bis(n-Alkyl)-]N-Alkyl-pyridinium-Salze werden vorzugsweise aus Chloroform umkristallisiert und ergeben farblose Kristalle. Die Kristalle, die nochmals umkristallisiert werden können aus wäßrigen Aceton-Lösungen, enthalten ein Molekül Wasser.

Die charakteristischen $^1\text{H-NMR}$ -Signale dieser Verbindungen in $\text{CDCl}_3/\text{Me}_4\text{Si}$ liegen in den folgenden Ordnungen: δ 0,94 (6 H, t, $J \approx 4$ Hz), 1,20-1,29 (14 H -70 H, für C_6-C_{10} , H, m); 2,80 (1 H, q, $J < 2$ Hz, nicht aufgelöst, aber sehr charakteristisch), 7,7-9,5 (4 H, m), sowie die charakteristischen (CH_2)-Signale durch die Alkylketten am quaternären Stickstoff.

Des weiteren ergeben sich im Kernresonanzspektrum scharfe Signale mit z. T. schwacher Linienbreite, die einen Hinweis auf die Bildung von Micellen oder Vesikeln mit einem Durchmesser kleiner als 600 Å liefern. Die scharfen Signale bei δ ca. 0,89 ppm ($-\text{CH}_3$), δ ca. 1,28 ppm ($-\text{CH}_2-$) und δ ca. 3,23 ppm ($N-(\text{CH}_2-)$) sind für die Micellen dieser N-Tenside charakteristisch.

Tabelle 1 zeigt einige charakteristische Verbindungen aus der Klasse der erfindungsgemäßen Heterozyklen.

Tabelle 2 zeigt die hydrodynamischen Radien von charakteristischen erfindungsgemäßen Verbindungen in Abhängigkeit von den Anionen Z^\ominus .

5

10

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabelle 1

Charakteristische Eigenschaften der N-alkylierten quaternären Pyridinium-Verbindungen

5	Nr.	Verbindung	Z°	Fp °C	Analyse (%) C	gefunden H	N	Z	KMK × 10⁶ M
10	1	N-Hexadecyl-4-hydroxy-pyridinium	Br 1/2 H ₂ O	85	59,86	10,94	4,37	24,83	0,95
2	2	N(1)-Hexadecyl-5-Carboxamid-Cl		195 (Zers.)	71,30	6,77	11,89	—	0,30
3	3	1,4-Diazinium	Br	125	74,08	13,12	1,79	10,28	0,41
15	4	N-(17-tritriacontyl)-N-Hexadecyl-pyridinium	Br	105	79,83	9,41	1,60	9,15	0,51
5	5	4-(17-tritriacontyl)-N-Dodecyl-pyridinium	Br	155	52,28	11,20	7,87	21,63	0,70
6	6	N-Hexadecyl-5-carboxamid-pyridinium	Cl	166	68,63	12,74	7,48	6,47	0,65
20	7	N,N'-Dihexadecyl-5-carboxamid-Pyrazinium 3,5-bis[(Hexadecyloxy)carbonyl]N-Hexadecyl-Pyridinium	Cl	123	75,33	11,72	1,59	4,04	0,81

25

Tabelle 2

	N-Tensid	Z°	(R _H)	(Å)
30	N-Hexadecyl-5-Carboxamid-pyridinium	Br ⁻ Cl ⁻ Fumarat ⁻ Maleat ⁻	120,0 55,0 70,0 120,0	+/- 15,0 +/- 10,0 +/- 10,0 +/- 11,0
35	3,5-Dihydroxy-N-Hexadecyl-pyridinium	Cl ⁻ Br ⁻ Salizylat ⁻ NO ₃ ⁻	1000,0 1500,0 250,0 290,0	+/- 20,0 +/- 25,0 +/- 20,0 +/- 20,0
40	N-Hexadecyl-5-Carboxyamid-pyridinium	Br ⁻ Cl ⁻ Fumarat ⁻ Maleat ⁻	120,0 55,0 70,0 120,0	+/- 10,0 +/- 10,0 +/- 5,0 +/- 10,0
45	3,5-bis[(n-hexadecyloxy)carbonyl]-N-Hexadecyl-pyridinium	Cl ⁻ Br ⁻ Fumarat ⁻ Salizylat ⁻	350,0 400,0 2500,0 1000,0	+/- 20,0 +/- 20,0 +/- 100 +/- 100
50	N-Octyl-5-Carboxamid-pyridinium	Br ⁻ Cl ⁻	100,0 150,0	+/- 10 +/- 10
55	N,N'-bis-Hexadecyl-pyrazinium	Cl ⁻ Br ⁻ NO ₃ ⁻ Fumarat ⁻	100,0 1000,0 250,0 1000,0	+/- 20 +/- 20 +/- 20 +/- 20

55

Anwendungen

- Diese hier neu beschriebenen Verbindungen haben überraschenderweise eine sehr kleine KMK im Bereich von 10^{-5} bis 10^{-7} Mol/Liter, die weitgehend unabhängig ist von pH und Ionenstärke ($\leq 0,1$ M). Außerdem besitzen sie, da sie z. T. selbst Antimetabolite sind, biochemische bzw. pharmakodynamische Wirkung. Sie sind in der Lage, die Zellmembranen von neoplastischen Geweben aufgrund ihrer "einwertigen" kationischen Natur zu penetrieren und sodann durch nicht bekannte Mechanismen nach Bildung der entsprechenden Nukleoside und Phosphorylierung in die Transkription als auch Translation inhibitorisch einzuwirken. Dies ist insbesondere von Bedeutung für infektiöse Prozesse bakterieller (Prophagen), oder vor allem viralen Natur.
- Beachtenswert ist für eine spätere Anwendung dieser N_n-Tenside die Steuerung der kolloidalchemischen "Aggregate" (Micellen oder Vesikel) durch die Gegenionen Z°, sowohl anorganischer als auch organischer Natur. Diese N_n-Tenside können im Gegensatz zu vielen anderen Amphiphilen, welche nicht wasserlöslich sind,

aufgrund ihres hydrophoben Effektes "sheet-like" Doppelmembranstrukturen in Wasser oder wäßrigen Lösungen ausbilden. Meistens haben sie zylindrische Form, die allerdings sehr abhängig ist vom Gegenion: bei Anwesenheit von primärem Phosphat ($H_2PO_4^{2-}$) als auch in Gegenwart von Glukonat oder Galaktoronat entstehen hoch orientierte micellare Faserstrukturen, die durch diese Anionen stabilisiert werden. So haben z. B. gelartige Präparationen, helikale Strukturen auf der Basis vom micellaren Zylindern.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65